

~~DOES NOT CIRCULATE~~

UNIVERSITY
OF MICHIGAN

NOV 27 1953

MEDICAL
LIBRARY

日本癌学会及財団法人癌研究会発行

癌

“G A N N”

THE JAPANESE JOURNAL OF CANCER
RESEARCH

Founded by K. YAMAGIWA and Continued by M. NAGAYO

Vol. 44, Nos., 2 and 3

September, 1953

Published By

THE JAPANESE CANCER ASSOCIATION AND
THE JAPANESE FOUNDATION FOR CANCER RESEARCH

Nishi-Sugamo, Toshima-ku, Tokyo, Japan

Subscription Price for Foreign Countries \$3.00 per Volume Post Free

日 本 癌 学 会

会 長: 吉田富三

幹 事: 木村哲二

森 茂樹

大島福造

吉田富三

木下良順

中原和郎 (編輯)

武田勝男

岸 三二

岡 治道

滝沢延次郎

久留 勝

太田邦夫 (庶務)

田崎勇三 (会計)

財 団 法 人 癌 研 究 会

会頭, 理事長: 塩田広重

理事: 宮川米次

中原和郎

西野忠次郎

坂口康藏

佐々木隆興

滝沢敬三

塩原又策

塩田広重

杉山金太郎

田宮猛雄

田崎勇三

監事: 今村繁三

三井高維

森村市左衛門

癌 研 究 所 長: 中原和郎

附 属 病 院 長: 塩田広重

附屬病院副院長: 田崎勇三

THE JAPANESE CANCER ASSOCIATION

President: Tomizo Yoshida

Executive Committee:

Sanji Kishi

Waro Nakahara (Editor)

Fukuzo Oshima

Yuzo Tazaki (Treasurer)

Tetsuji Kimura

Masaru Kuru

Harumichi Oka

Katsuo Takeda

Tomizo Yoshida

Ryojun Kinoshita

Shigeki Mori

Kunio Oota (Secretary)

Nobujiro Takizawa

THE JAPANESE FOUNDATION FOR CANCER RESEARCH

President and Chairman of the Board of Directors: Hiroshige Shiota

Board of Directors: Yoneji Miyagawa

Waro Nakahara

Chujiro Nishino

Kozo Sakaguchi

Takaoki Sasaki

Keizo Shibusawa

Matasaku Shiobara

Hiroshige Shiota

Kintaro Sugiyama

Takeo Tamiya

Yuzo Tazaki

Board of Trustees: Shigezo Imamura

Takatsumi Mitsui

Ichizaemon Morimura

Director of Cancer Institute: Waro Nakahara

Director of Hospital: Hiroshige Shiota

Vice-Director of Hospital: Yuzo Tazaki

CONTENTS

Proceedings of the 12th General Meeting of the Japanese Cancer Association

I. Biochemistry

1. H. Murakawa: Gastric cancer and inorganic substances	60
2. Y. Tagashira, K. Yasuhira, H. Matsuo, S. Amano: Continual pH measuring by means of inserted microglass electrode in living normal and tumor tissues. (1st Report)	63
3. M. Araki, T. Yonezawa, S. Chin, M. Kuga, N. Shimada, S. Imagi, Y. Ochiai: Investigation of phosphorus metabolism of Yoshida sarcoma with the aid of P^{32} . (2nd Report).....	65
4. T. Fujii, T. Ohnishi: Adenosinetriphosphate content and apyrase activity in normal rat liver and rat hepatoma	67
5. S. Kishi, K. Haruno: Preliminary note on the liver nucleic acid-desaminases of rats fed on azo dye	68
6. H. Sato, K. Yunoki: Studies on cancer toxin. (4th Report)	69
7. F. Fukuoka, W. Nakahara: Amino acids and toxohormone synthesis by cancer tissue	71
8. R. Iwatsuru, I. Kato, H. Tamaki: Influences of cancerous gastric juice on the liver enzymes	73
9. T. Sato, B. Sato, T. Myo: Effect of polysaccharides from cancer urine and tissues on liver catalase and arginase	75
10. S. Asano: Catalase studies on protein-depleted, pregnant and tumor-bearing rats	77
11. H. Yamaguchi, M. Asano, G. Kusumoto, M. Nishimoto, Y. Tanaka, G. Ichihara, Y. Tokita, N. Terashita, K. Shiomura: On 17-ketosteroids in the urine of cancer patients	79
12. K. Yamamoto: On the 17-ketosteroid lowering substance in urine of patients with malignant tumors	81
13. H. Masamune: High-molecular components of cancer viewed from blood group substances of ABO type	82
14. M. Araki, S. Chin, J. Minowada, H. Okada: On the distribution of free amino acids in tumor-bearing animals	84
15. I. Yamada, F. Naya, A. Koga: On the metabolism of glycogen of the ascites tumors (Yoshida sarcoma and Takeda sarcoma)	86
16. K. Mori: Uricase studies of rats in the course of liver cancer production	88

17. H. Yamaguchi, M. Asano, G. Ichihara, M. Nishimoto, Y. Tanaka, Y. Tokita, K. Shiomura, G. Kusumoto, N. Terashita: On serum protein in cancer patients 89
18. T. Kosuge, T. Myo, T. Omoto: Effect of the sputum from patients with lung cancer on liver enzymes in animals 92

II. Cancer Reaction, Immunity

19. M. Matsubara, T. Murata, S. Momotani, H. Kato: Biological studies on water soluble specific substance of tissue cells, especially on liver catalase depressing action of placental substance..... 93
20. T. Hirayama, K. Haramaki: Heat coagulation of serum protein..... 97
21. S. Takimoto, T. Wada, M. Higashi, K. Sato, S. Shibata: Polarographical and immuno-serological studies on cancer and inflammation..... 99
22. K. Sudo: Studies on the immunological phenomena of toxic substances in cancer and leukemia urine101
23. K. Takeda, M. Aizawa, T. Tozawa, S. Okubo, T. Hashimoto, N. Ohashi, T. Motoyama, K. Naoe: Immunogenetic correlation between Yoshida sarcoma and Takeda sarcoma.....102
24. T. Yasuda, T. Amano, Y. Hasegawa: On anti-factor in Yoshida sarcoma108
25. S. Okubo, S. Kasai, I. Yamada: Immunogenetical studies on the agglutination test of ascites tumors of rats110
26. T. Yasuda, H. Kishima, Y. Hasegawa: Studies on the transplantation of the omentum of the rats, from which the subcutaneous tumor was removed previously113
27. H. Isaka: Studies on the tissue reaction to the transplantation of tumor (III). On the reaction to the re-transplantation of Yoshida sarcoma in rats bearing the tumor114
28. F. Kanemaki: On the retransplanted chicken-sarcoma cells in the chicken immunized with chicken-sarcoma116

III. Cytochemistry, Cytology, Histology

29. M. Tobioaka, K. Ueoka, M. Tsuzuki: Histochemistry and determination of nucleic acid and phosphatase of the ascites hepatoma.....117
30. K. Mitomi: Histochemical study on ulcer, precancer and cancer of the stomach. 1st Report120
31. T. Aoki, G. Ooneda, N. Mochizuki, I. Kobayashi, A. Hanabusa: Histochemical studies on the cancer tissues. (2nd Report).....122
32. Y. Misono, S. Tazawa, T. Asai: Diagnosis of cancer by means of triphenyl tetrazolium chloride (T.P.T.), and granular cell in uterine cancer124
33. M. Nambu, H. Abe, S. Okubo, M. Kato: On the phagocytic ability

	of Takeda sarcom cells (charcoal, foreign protein and antibody)	126
34. I. Usubuchi, T. Iida, H. Abe, T. Koseki, S. Kosugi:	Studies on new ascites sarcoma (Usubuchi) derived from spindle cell sarcoma of rat.....	128
35. T. Aruji:	Experimental transformation of DAB-hepatoma of rats into the ascites form	130
36. K. Shibahashi, S. Yosida, M. Miura, E. Mori:	Cytological studies on the ascites hepatoma	132
37. I. Hirono:	On the structure and growth of the ascites hepatoma	134
38. T. Tanaka:	Cytological study of the ascites hepatoma, with special reference to the transplantation of hepatoma island into the "free form"	136
39. O. Midorikawa, R. Tomita, S. Iijima:	Studies on the function of liver cell and endothelial cell system in the course of experimental liver cancer production	138
40. S. Takeda, G. Unno:	On the inclusion cell in cancer.....	140
41. T. H. Yosida:	Karyological study on the tetraploid tumors in the rat and the mouse.....	142
42. K. Kano, S. Makino:	Further study on the chromosomes of the Hiro-saki sarcoma, with special regard to several types in the strain cells of this tumor	144
43. Y. Maruyama, Z. Ishii:	Several new findings from observations on cell division in Yoshida sarcoma	146
44. K. Takai, T. Hibino:	The liver cell nuclei during the period of hepatoma productions by butter yellow	148
45. N. Takizawa, H. Ito, S. Arakawa:	Studies on the glucose sarcoma of the rat with hemorrhagic ascites.....	150
46. Y. Tokoro, Z. Fujita, T. Kikuchi, S. Fukuhara:	Some important theoretical questions concerning the histogenetic interpretation of the tumor	152
47. S. Arakawa:	An autopsy case with precancerous changes on the upper and middle portion of esophagus	155
48. M. Kuru:	Regeneration in gastric mucosa and its relation to precancerous change	156
49. T. Murakami, S. Nakamura, T. Suzuki:	On the histogenesis of gastric cancer based on observations on cancer of mucosa	158
50. H. Tauchi, K. Hayashi, S. Goto:	Histogenesis in primary cancer of the lung	160
51. S. Usuda:	On the primary locus and types of hepatoma.....	162
52. H. Usizima:	Histological study on the cancer of portio uteri	164
53. T. Imai, I. Kenmisaki:	Mucous degeneration and manner of growth	

of gastric cancer	165
54. S. Makino, H. Nakahara, K. Kawamura, H. Sasaki: Cinematographic records of proliferation of living MTK sarcoma	166
55. A. Sugimoto, T. Takahashi, K. Doi, H. Manabe, K. Nagai, H. Taniguchi, O. Katsura, T. Katahira: Histochemical studies on Yoshida sarcoma cells—polysaccharide, dehydrogenase, sulfatase, desulfurase, lipase	167
56. J. Shimada, E. Sasaki, A. Sugimoto: Histochemical studies on nucleic acids, phosphatases and polysaccharide in Yoshida sarcoma cells. Effects of nitrogen-mustard	169
57. M. Aizawa, N. Oohashi, M. Kato, K. Matsumoto, T. Arai: On the changes of differentiation of cells and their proliferative ability of Takeda sarcoma.....	172
58. H. Isaka: Transformation of the OAT-hepatoma into ascites form.....	174
59. J. Sato, S. Kobayashi, H. Mitsui: Karyopathological studies of Yoshida's "ascites hepatoma".....	177
60. I. Usubuchi, T. Koseki: Studies on the chromosomes of male germ cells of the rat	178
61. H. Sato, T. Aruji, A. Kaise, K. Nakamura, S. Odashima: Observations on human cancer cells living in the peritoneal cavity of rats.....	180
62. H. Koyama, Y. Tsubura, H. Terashima, Y. Sayama, I. Taki, T. Miyaji: Morphological study of Ehrlich ascites carcinoma (First Report)	181
63. Y. Akamatsu, Y. Tsubura, T. Oda, O. Kawano, H. Isida, T. Miyaji: Histological study of spontaneous mammary tumors in mice of various strains	183
64. T. Miyaji, H. Ishida, H. Matsuo, S. Okamura, H. Kitamura: Historical classification of the spontaneous hepatic tumor of mice.....	185
65. F. Watanabe: A case of fowl lymphomatosis accompanied by osteopetrosis	188
66. F. Watanabe, K. Hata: Study of the clinically so-called infectious venereal sarcoma of dogs. I Report. Tumor cells in the secretion from the ulcerous surface of venereal tumors'	189
67. C. Yokoyama: On the relation between pancreas-head cancer and ductus pancreaticus accesorius. (1st Report)	191
68. Y. Tokoro, T. Hamanaka, D. Nomura, S. Toyoda: Some oncologic problems suggested by the peculiar metastasizing forms of malignant tumors.....	193
69. S. Ito: On the lymphnode metastasis of malignant tumors (Report I).....	195
70. M. Enjoji: Changes in histological characters of cancer during its growth as observed in one and the same cases.....	197

71. G. Ishikawa, Y. Shimada, T. Ootani: Clinico-pathological study of the oral cancer (2nd Report). Histopathological observations on the oral cancer199
72. K. Okano, M. Yoshinaga, K. Doi, K. Nagai, T. Takahashi, H. Manabe: Micrometric researches of blood cells in tissue slides from the autopsied leukemic cases201

IV. Case Reports

73. T. Ando: An autopsy case of primary lung cancer204
74. H. Takamatsu, K. Yoshimura, N. Enomoto: A case of gastric cancer with metastases forming bone tissues.....205
75. S. Nakagawa: An autopsy case of gastro-intestinal leiomyosarcoma.....208
76. S. Nagahara, Y. Tajima, Y. Maruyama: Three particular cases of primary liver carcinoma.....209
77. Y. Takabayashi: An autopsy case of reticuloendothelioma of the liver211
78. T. Kuroiwa: Cancer of vulva in a 17-year old girl, with special reference to its histological features213
79. H. Kawai: An autopsy case of "aniline cancer "214
80. A. Yamada, F. Hirose, M. Miyanishi: An autopsy case of bronchial carcinoma found in a patient succumbed to occupational mustard gas poisoning216
81. K. Masubuchi, K. Matsuo: On the test examination of the female genital cancer at a small village218
82. Y. Yoshida, N. Tokita: A case of cystic teratoma in the sacral region.....220
83. G. Yajima, S. Matsumoto: A case of pinealoma.....221
84. T. Hiramoto: An autopsy case of cerebellopontine angle tumor originated from rightside acoustic nerve and complicated with extensive disturbances of rightside cerebral nerves223
85. T. Nagatomo, F. Uemura, Y. Akamatsu: A case of the dural tumor with extracranial metastases224
86. T. Yoshii, Y. Yoshida: Two cases of meningioma in the spinal cavity.....225
87. R. Oomori, Y. Noguchi, I. Kai: An autopsy case of huge, immature carcinoma of lung in a 14-year-old male, penetrating the chest wall and protruding over the skin of breast226
88. N. Tanaka, W-C. Chen: A case of bilateral papillary cystadenoma lymphomatosum, (Warthin's tumor) of the parotid complicated with muco-epidermoid tumor229
89. H. Aoki, K. Ichiba: An autopsy case of gastric cancer metastasized to the prostate and others231
90. S. Umemura, A. Honma, T. Miyano: An autopsy case of gastric cancer with diffuse polypoid metastasis of intestines and the so-called

carcinosis of liver and spleen	233
91. E. Kamei, T. Kagesawa: An autopsy case of the so-called pseudo-myxoma peritonei produced from sigmoidal cancer	235
92. K. Kyu, S. Cho: A rare case of cancer of the left breast	236
93. K. So: An autopsy case of primary leiomyosarcoma of the testicular part	238
94. K. Hayashi, T. Kamiya: On a case of chorioepithelioma malignum in a 36 year old male	240
95. S. Kawai, K. Ogawa: An autopsy case of so-called ectopic malignant chorionepithelioma originated from the trigonum vesicae	242
96. T. Miyata: An autopsy case of cancer arisen from left paraovarian region	243
97. T. Fujiki, T. Sannomiya, G. Takebe: A case of small round cell-sarcoma of uterus with dermoid cyst and myoma uteri	245
98. Y. Nakata, Y. Kamada: An autopsy case of ovarian pseudomyxoma which showed wide-spread development into the abdominal cavity	247
99. F. Wakumoto, G. Ishikawa: An autopsy case of chondrosarcoma of the cranial basis and upper jaw	248
100. H. Sakaguchi: A case of osteoplastic liposarcoma	250
101. H. Namiki, T. Ugai, Y. Moriya, O. Fukasawa: A case of medulloblastoma	251
102. M. Hirota: A case of acute aleukemic myelosis with high degree of anemia	252
103. K. Shiozawa, H. Kamijima: A case of undifferentiated cell sarcoma which has caused Ewing's syndrome	254
104. K. Sato, T. Ogasawara: An autopsy case of reticulosis which seemed to change sarcomatous	256
105. K. Matsuura: An autopsy case of reticulosarcomatosis developed from rightside axilla with metastasis into myocardium	258
106. N. Mochizuki: An autopsy case of primary adrenal carcinoma	260
107. T. Ogasawara: An autopsy case of sympathogonioma arising from the adrenal gland	261
108. M. Morishima, T. Kamiya: On a post mortem case of sympathogonioma originating in the retroperitoneum	263
109. Y. Takabayashi, S. Ando: An autopsy case of sympathogonioma	265
110. T. Okuyama: An autopsy case of abdominal tumor (Neuroblastoma ?)	266
111. T. Nakamura: An autopsy case of abdominal tumor	268
112. H. Sato, N. Nakai: On human cancer in Nara prefecture (4th Report)	270

V. Carcinogenesis, Transplantation

113. S. Amano, Y. Tagashira, Y. Kobara: Studies on the experimental interruption of the ferment system of glucose metabolism in the sarcoma producing tissues (5th Report). (A malignant plasma cell	
--	--

tumor of a rat among these experimental series)	271
114. K. Warabioka: Experimental carcinogenesis with methyl di-(2-chloroethyl) amine-N-oxide hydrochloride, (Nitromin). (Preliminary report).....	273
115. F. Watanabe, N. Tominaga: A case of transplantable sarcoma of rat growing in the injected area of the skin by the repeated subcutaneous injection of 0.5% formaldehyde water solution	275
116. H. Kaneda, M. Watanabe, T. Matsuzawa: Experimental studies upon X-ray cancer.....	277
117. H. Sato, T. Itano, H. Aoki: Studies on the conditions of p-demethylaminoazobenzene carcinogenesis. (Initial report). Effect of lauric acid ethyl ester as solvent and influence of added cholesterol	278
118. S. Miyata, T. Isikawa, K. Onoda: Pathological-histological studies on the carcinogenesis in the skin of the mouse exposed to 3-4 benzpyrene. Especially on the attitude of the connective tissue	279
119. T. Miyaji, L. I. Moszkowski, T. Senoo, M. Ogata, T. Oda, K. Kawai, Y. Sayama, H. Ishida, H. Matsuo: Inhibition of 2-acetylaminofluorene tumors in rats with simultaneously fed 20-methylcholanthrene, 9:10-dimethyl-1:2-benzanthracene and chrysene, and consideration of sex difference in tumor genesis with 2-acetylaminofluorene	281
120. J. Kosaka: Heredity and transplanted cancer. I. Susceptibility and resistance of mice to transplanted carcinoma	283
121. H. Terashima, O. Kawano, Y. Sayama, T. Miyaki, F. Uemura, T. Senoo, S. Shibano: Manner of growth of Yoshida sarcoma and Ehrlich carcinoma measured by the determination of desoxyribose nucleic acid	286
122. Y. Hamazaki, K. Ogawa, A. Maeda, K. Masutani, O. Oda: On the second tumor cells appearing only by transplanting the Yoshida tumor into the related areas of the serous tissue.....	288
123. Y. Hamazaki, M. Hamazaki, K. Ogawa, I. Murakami, H. Nakatsuka, I. Ariki, T. Omori, H. Sato, K. Miyake, N. Onishi, Y. Kajiyama, D. Hayashi: On the specificity of virus HST (Hamazaki) to the Yoshida tumor	290
124. T. Ishihara: Bacteria and cancer.....	292
125. K. Warabioka: Experimental carcinogenesis with Janus green B (Wako) (Preliminary report)	293
126. M. Umeda: Experimental production of sarcoma in rat by injections of fluorescein sodium. (Preliminary report).....	294
127. K. Nakamura: Leukemia-like changes in mice fed amino-azo dyes. (II).....	297
128. K. Kaziwara, H. Isaka, T. Aruji: Production of hepatoma in rats in-	

	susceptible to the transplantation of hepatoma	300
129.	H. Matsuno, S. Shibano, H. Ishida, S. Okamura, T. Nabeshima, T. Miyaji: Early change of the liver of rats fed 2-acetylaminofluorene	302
130.	H. Iwata, I Yamamoto, T. Itano, H. Sato: Influence of nitrogen mustard-N-oxide (MBAO) on the liver of the rat fed diet containing butter yellow. (Preliminary report).....	303
131.	K. Kaziwara: Nitromin inhibition of ago dye carcinogenesis (Preliminary report).....	304
132.	K. Kaziwara, H. Isaka, K. Nakamura, T. Aruji, A. Kaise, S. Odashima, H. Satoh: Studies on the ascites hepatoma (II). On the transplantation rate of the ascites hepatoma intraperitoneally transplanted	307
133.	M. Kawahara: On the transplantation of transplantable animal tumors into the os tissues. (II. Report).....	309
134.	M. Umeda, M. Tanaka: Further studies on simultaneous transplantation of malignant tumors (mouse carcinoma and sarcoma) Studies on the serial transplantation	311
135.	M. Umeda, M. Tanaka, T. Fujihara: Histological study on the early stages of simultaneous and mixed transplantation of mouse carcinoma and sarcoma.....	314
136.	S. Haga: Heterologous transplantation of Hirosaki sarcoma in mice.....	316
137.	F. Oshima, F. Morikawa, S. Ito: On the heterologous implantation of chicken sarcoma. (IV Report)	318
138.	K. Takeda, M. Nanbu, H. Yoshio, M. Irie, T. Hayashishita: On the influence of cortisone upon the heterotransplantation of Takeda sarcoma	320
139.	H. Satoh: Hereditary observations on the susceptibility of rats to the Yoshida sarcoma. (III).....	322
140.	O. Honjo, Y. Tagashira, S. Amano: Leukemic picture produced by transplantation of Yoshida sarcoma.....	324
141.	T. Nabeshima, Y. Akamatsu, H. Koyama, Y. Sayama, O. Kono, Y. Tsubura, T. Miyaji: Transplantability and metastasis of Ehrlich ascites carcinoma	326
142.	T. Motoyama, T. Tozawa, T. Hashimoto, S. Sasage: On the differences of influence of some chemicals and immune sera upon ascites tumors (Yoshida and Takeda sarcomas).....	329
143.	Y. Hamazaki, N. Onishi, Y. Omura: Newly isolated Virus-H. S. T (HAMAZAKI) from the Yoshida-tumor of Sendai strain	330
144.	I. Ariki, H. Sato, E. Murase, A. Aoyama, T. Moriya: On the demonstration of virus HST-like agents from hybrid rats (continued	

report).....	332
--------------	-----

VI. Chemotherapy, Therapy

145. H. Yamashita, M. Suzuki: Clinical use of radioactive chromium phosphate.....	334
146. S. Imagi: On the influences of irradiation upon the Yoshida-sarcoma (Phase microscopic observation on the living Yoshida-sarcoma).....	334
47. H. Yagi, K. Hashimoto: Ten year cure rate of treatment of carcinoma of the cervix uteri in the gynecological department of Okayama university medical school	336
148. T. Nakamura, A. Otsuka: Follow up study of esophagectomy for the treatment of upper and mid thoracic esophageal carcinoma, with special reference to histo-pathological investigation of the removed specimens	339
149. K. Masuda, S. Takeda, N. Kageyama, Y. Iseda, G. Nishibe: Effect of orchiectomy on carcinoma of the male breast	340
150. M. Ishidate, Y. Sakurai, T. Yoshida, H. Sato, E. Matui, H. Imamura: Experimental studies on chemotherapy of malignant growth employing Yoshida sarcoma animals. (IV).....	342
151. S. Osato, K. Oda: On the chemotherapy of carcinoma.....	346
152. S. Osato, K. Oda, A. Hanno: Experimental chemotherapy of cancer in rat with citral-combinations	348
153. S. Yamamoto, T. Yamada, H. Nagata, K. Tejima: 8-Azaguanine in the therapy of gynecologic malignant tumors	350
154. S. Shiba, K. Kushima, H. Imamura, A. Kawai: Effect of purine antagonist (8-Azaguanine) on malignant tumor	353
155. K. Sato, K. Akaishi, K. Kawamura, Y. Nakamura: Effect of tropolone and allied compounds on Yoshida sarcoma. (II)	356
156. T. Yamamoto, S. Yamaoka, H. Umezawa, T. Takeuchi, K. Nitta: Effects of mitomycin and some other substances produced by streptomyces upon Yoshida sarcoma	357
157. S. Kanaki, H. Fujikawa: Inhibiting effects of various compounds upon the transplantation of the Yoshida sarcoma.....	359
158. T. Arai S. Suehiro: Effect of fumaric acid on the Yoshida sarcoma (Report I)	361
159. R. Sato: Complete inhibition of the growth of the Yoshida sarcoma.....	362
160. F. Yamamoto: Theoretical considerations on the chemotherapy of cancer	365
161. T. Simizu, S. Tanaka, Y. Isiorosi, Y. Miyasita: Enzymatical studies on some anti-carcinogens	366
162. H. Tokuyama, S. Mizota: Effect of nitromin on the Yoshida sarcoma.....	368
163. S. Shinagawa, M. Nakajima, K. Taguchi: Inhibitors influence of nit-	

rogen mustard upon the biological pregnancy test (the toad semen excretion test) and on the chorionepithelioma.....	369
164. T. Fukutome: On the treatment of pulmonary cancer with nitromin.....	372
165. Y. Koyama, T. Kumatori, Y. Takemasa: Treatment of malignant tumors, especially with nitromin and TEM.....	374
166. S. Tasaka, J. Nitta, A. Otani, M. Uchiyama: Further clinical study on nitrogen mustard N-oxide	376
167. M. Uchiyama: Studies on tumor temperature, Report II	378
168. H. Yagi: Japanese modification to the international classification (1950) of carcinoma of the cervix uteri and the Japanese league of annual report on the results of treatment	379
169. S. Shibano, T. Miyaji, H. Terashima, H. Matsuo, F. Uemura, H. Ishida: Quantitative measurement of the growth of Ehrlich ascites carcinoma and its application to chemotherapy of tumor.....	380
170. T. Rokujo: Screening test of the chemical compounds which inhibit Yoshida sarcoma (V), with special reference to the action of iron compounds against Yoshida sarcoma	382
171. F. Mimura, S. Hamaguchi, T. Fujiki: On the effect of Nile blue upon the Yoshida sarcoma	383
172. K. Matsui, M. Kano: Influence of cyanin dyes, Vitamin B ₁₂ or folic acid on the effect of nitrogen mustard N-oxide	385
173. M. Ishidate, Y. Sakurai, T. Yoshida, H. Satoh, E. Matui, H. Imamura: Studies on the toxicity of "Nitromin".—Interference of cysteine upon nitromin toxicity.....	386
174. A. Kaise: Effect of nitromin upon the mitosis of normal cell in rats.....	389
175. H. Satoh, A. Kaise: Oral administration of "Nitromin" to the Yoshida sarcoma and the ascites hepatoma animals.....	390
176. A. Kaise, H. Sato: Changes in the number of mitosis of Yoshida sarcoma cells following nitromin treatment	393
177. T. Aruji, A. Kaise, S. Odashima: Inhibiting effects of nitromin upon subcutaneously transplanted solid tumors of hepatoma	395
178. S. Kuroyanagi: A case of chronic myelogenous leukemia treated with nitrogen mustard N-oxide	397
179. H. Kawamura, T. Itano: An autopsy case of reticulosarcomatosis treated with nitrogen mustard-N-oxide	398

目 次

第 12 回 日本癌学会総会記事

I. 生 化 学

1. 村川浩正 : 胃癌と無機物質.....	60
2. 田頭勇作, 安平公夫, 松尾 裕, 天野重安 : 生体内挿入硝子電極による正 常並に腫瘍組織の pH 連続測定 (第 1 報).....	63
3. 荒木正哉, 米沢 猛, 陳 震東, 久我正己, 島田信男, 今木重雄, 落合彦人 : P ³² による吉田肉腫の糖代謝研究 (第 2 報).....	65
4. 藤井 隆, 大西孝之 : 正常ネズミ肝臓と肝癌の ATP 量及びアピラーゼ.....	67
5. 岸 三二, 春野勝彦 : アゾ色素授与白鼠肝の核酸脱アミノ酵素について(予報).....	68
6. 佐藤八郎, 柚木一雄 : 癌腫毒に関する研究 (第 4 報).....	69
7. 福岡文子, 中原和郎 : 癌組織によるトキソホルモンの合成とアミノ酸.....	71
8. 岩鶴龍三, 加藤 績, 玉置治彦 : 胃癌胃液のニ, 三肝酵素に及ぼす影響に ついて.....	73
9. 佐藤龍雄, 佐藤文一, 名生 哲 : 悪性腫瘍尿及び組織多糖類の動物肝カタ ラーゼ並びにアルギナーゼに及ぼす影響.....	75
10. 浅野 定 : 低蛋白食, 妊娠及び腫瘍の場合の大黒鼠臓器カタラーゼについて.....	77
11. 山口 寿, 麻野正直, 楠本五郎, 西本 実, 田中勇一, 市原 玄, 鵜田吉房, 寺下梢治, 塩村和夫 : 癌患者尿における 17-Ketosteroids の消長につ いて (第一報).....	79
12. 山本皓三 : 悪性腫瘍患者尿中の 17-Ketosteroid 減少性物質について.....	81
13. 正宗 一 : ABO 式血液型物質より見た癌高級成分.....	82
14. 荒木正哉, 陳 震東, 簗和田潤, 岡田 尚 : 腫瘍をもつた動物の遊離アミ ノ酸の分布について.....	84
15. 山田 功, 納谷文男, 古賀 昭 : 腹水腫瘍 (吉田肉腫, 武田肉腫) の糖代 謝について.....	86
16. 森 和雄 : 肝癌生成過程における白鼠の Uricase.....	88
17. 山口 寿, 麻野正直, 市原 玄, 西本 実, 田中勇一, 鵜田吉房, 塩村和夫, 楠本五郎, 寺下梢治 : 癌患者血清蛋白について (第 3 報).....	89
18. 小菅高之, 名生 哲, 大本 勤 : 肺癌患者喀痰の動物肝酵素に及ぼす作用.....	92

II. 癌反応・免疫

19. 松原正香, 村田友常, 百溪三郎, 加藤 博: 組織細胞特異水溶性物質に関する生物学的研究. 就中胎盤水溶性物質の肝カタラーゼ減少作用について…………… 93
 20. 平山千里, 服巻 清: 血清蛋白の熱凝固性について…………… 97
 21. 瀧本庄蔵, 和田武雄, 東 正治, 佐藤勝己, 柴田茂雄: 癌及び炎症のボー
ログラフ的並に免疫血清学的研究…………… 99
 22. 数藤国光: 悪性腫瘍並に白血病患者尿中毒素の免疫に関する研究, 吸収試
験について…………… 101
 23. 武田勝男, 相沢 幹, 戸沢 正, 大久保進, 橋本利弘, 大橋 登, 本山朝光,
直江和雄: 吉田肉腫, 武田肉腫間の免疫遺伝学的相互関係…………… 102
 24. 安田龍夫, 天野順夫, 長谷川悠紀夫: 吉田肉腫の抗腫瘍性について…………… 108
 25. 大久保進, 笠井 沖, 山田 功: 腹水腫瘍における凝集反応の免疫遺伝学
的研究…………… 110
 26. 安田龍夫, 貴島彦彦, 長谷川悠紀夫: 皮下腫瘍切除ラッテの大網移植に関
する研究…………… 113
 27. 井坂英彦: 腫瘍の移植に対する組織反応の研究(第3報) 吉田肉腫の重移
植の場合…………… 114
 28. 印牧富士乃武: 家鶏肉腫免疫家鶏における再移植腫瘍の態度について…………… 116
- ### III. 細胞化学・細胞学・組織学
29. 飛岡元彦, 上岡和夫, 都築正志: 腹水肝癌の核酸とフォスファターゼの組
織化学と定量…………… 117
 30. 三富京子: 胃潰瘍・前癌・癌の組織化学的研究 第1報…………… 120
 31. 青木貞章, 大根田玄寿, 望月 昇, 小林 勇, 花房 厚: 癌組織の組織化
学的研究(第二報)…………… 122
 32. 御園生雄三, 戸沢 澄, 浅井恒宏: Triphenyl tetrazolium chloride
(T.P.T) による癌診断並びに子宮癌における顆粒細胞…………… 124
 33. 南部正次, 安倍弘昌, 大久保進, 加藤元道: 武田肉腫の墨汁, 異種蛋白,
抗体攝取について…………… 126
 34. 白淵 勇, 飯田俊徳, 安倍弘昌, 小関哲夫, 小杉七朗: 紡錘形細胞肉腫よ
り形成せるラッテ新腹水肉腫(白淵)について…………… 128
 35. 有路智彦: D.A.B. 餌とラッテ肝癌の実験的生成と腹水型への転換…………… 130
 36. 柴橋一雄, 吉田俊一郎, 三浦 基, 森 栄吉: 腹水肝癌の細胞形態学的所見…………… 132
 37. 広野 巖: 腹水肝癌の構造と増殖…………… 134

38. 田中達也： 腹水肝癌の細胞学的研究，特にその自由遊離系の実験的形成	136
39. 翠川 修，富田隆介，飯島 敏： 実験的肝癌形成過程における肝細胞並に 内皮細胞系の機能に関する研究	138
40. 武田 進，故 海野源太郎： 癌における封入細胞 (Inclusion cell) について	140
41. 吉田俊秀： 四倍性細胞癌の核学的研究	142
42. 加納恭子，牧野佐二郎： 弘前系腹水肉腫の染色体 (2)，特に種族細胞の細 胞型に関する研究	144
43. 丸山雄造，石井善一郎： 吉田肉腫細胞分裂像観察に際して得られた二，三 の興味ある所見について	146
44. 高木耕三，日比野司： DAB による発癌時の肝細胞核	148
45. 瀧沢延次郎，伊藤弘完，荒川四郎： 出血性腹水を伴う白鼠の葡萄糖肉腫に ついて	150
46. 所 安夫，藤田全康，菊地敏雄，福原正二： 腫瘍の組織発生の学理的解釈理論 にひそむ重要な疑義について	152
47. 荒川四郎： 食道の上部及び中部に前癌性変化を呈する一剖検例	155
48. 久留 勝： 胃粘膜における再生とその前癌性変化との関連	156
49. 村上忠重，中村曉史，鈴木武松： 粘膜癌より見た胃癌の組織発生について (第3報)	158
50. 田内 久，林 活次，後藤寿美子： 原発性肺臓癌の組織発生	160
51. 薄田七郎： 原発肝癌の発生部位並にその腫瘍型について	162
52. 牛島 省： 子宮腔部癌の組織検索	164
53. 今井 環，検見崎郁： 胃癌癌細胞の粘液化と発育状況との関係	165
54. 牧野佐二郎，中原 皓，川村健彌，佐々木宏： 生体観察による MTK 肉 腫の分裂増殖 (16 m/m 映画)	166
55. 杉本顕俊，高橋寿一，土井甲子郎，真部 宗，永井清和，谷口春生，桂 億， 片平 保： 吉田肉腫細胞の組織化学的研究——多糖体，脱水素酵素，ス ルフターゼ，デスルフラゼ，リパーゼについて	167
56. 島田甚晴，佐々木栄一，杉本顕俊： 吉田肉腫細胞における核酸，フォスフ ァターゼ及び多糖体の組織化学的研究——Nitrogen-mustard の影響	169
57. 相沢 幹，大橋 登，加藤元道，松本勝男，新井孝義： 武田肉腫の分化能 と増殖性の変化	172
58. 井坂英彦： オルトアミドアゾトルオール餌与による白鼠腹水肝癌の実験的生成	174
59. 佐藤二郎，小林 滋，三井春也： 吉田氏腹水肝癌の核病理学的検索	177

60. 白淵 勇, 小関哲夫: ラッチ睾丸性細胞の染色体について	178
61. 佐藤春郎, 有路智彦, 皆瀬 明, 中村久也, 小田島成和: 人癌細胞のラッ テ腹腔内における生態観察	180
62. 小山八郎, 螺良義彦, 寺島 寛, 猿山義雄, 瀧 一郎, 宮地 徹: エール リッヒ腹水癌の形態学的研究(第一報)	181
63. 赤松保之, 螺良義彦, 小田富雄, 河野 修, 石田博明, 宮地 徹: 種々純 系の乳腺腫瘍の組織像の比較	183
64. 宮地 徹, 石田博明, 松尾晴夫, 岡村昌一, 北村 且: 特発性ハツカネズ ミ肝腫瘍の一組織学的分類	185
65. 渡辺文友: Osteopetrosis を伴う家鶏淋巴腫症の一例	188
66. 渡辺文友, 秦 憲治: 犬の臨床上所謂伝染性の外陰部肉腫について, 其一 腫瘍の潰瘍表面の分泌液内細胞所見	189
67. 横山千里: 膀胱頭部癌と副膀胱との関係について(第1報)	191
68. 所 安夫, 浜中徹太郎, 野村大樹, 豊田理子: 独特な転移巣形成が示唆 する腫瘍学上の若干の問題	193
69. 伊藤嗣郎: 悪性腫瘍の淋巴腺転移について(第一報)	195
70. 遠城寺宗知: 同一癌腫例における手術時より剖検時に至る組織像の推移	197
71. 石川悟朗, 島田義弘, 大谷隆俊: 口腔癌の臨床病理学的研究(第2報) 口 腔癌の病理組織学的観察	199
72. 岡野錦彌, 吉長正文, 土井甲子郎, 永井清和, 高橋寿一, 真部 宗: 最近 2年間に得た白血病屍における血液細胞測定値について	201

IV. 症 例 報 告

73. 安藤哲二: 原発性肺臓癌の1剖検例	204
74. 高松英雄, 吉村敬三, 榎本尚美: 転移巣内に骨組織形成を伴う胃癌の一例	205
75. 中川定明: 消化管平滑筋肉腫の一剖検例	208
76. 永原貞郎, 田島 洋, 丸山雄造: 特異なる原発性肝臓癌の3剖検例	209
77. 高林良光: 肝に原発した細網内皮腫の一剖検例について	211
78. 黒岩 耕: 十七才女子外陰癌, 特にその組織像について	213
79. 河合博正: アニリン癌の一剖検例	214
80. 山田 明, 広瀬文男, 宮西道博: 職業性マスタードガス中毒患者に認めら れた肺臓癌の一剖検例	216
81. 増淵一正, 松尾和幸: 一寒村において試みた女性器癌の検診について	218
82. 吉田 泰, 鶴田信夫: 仙骨部に発生せる Cystic teratoma の1例	220

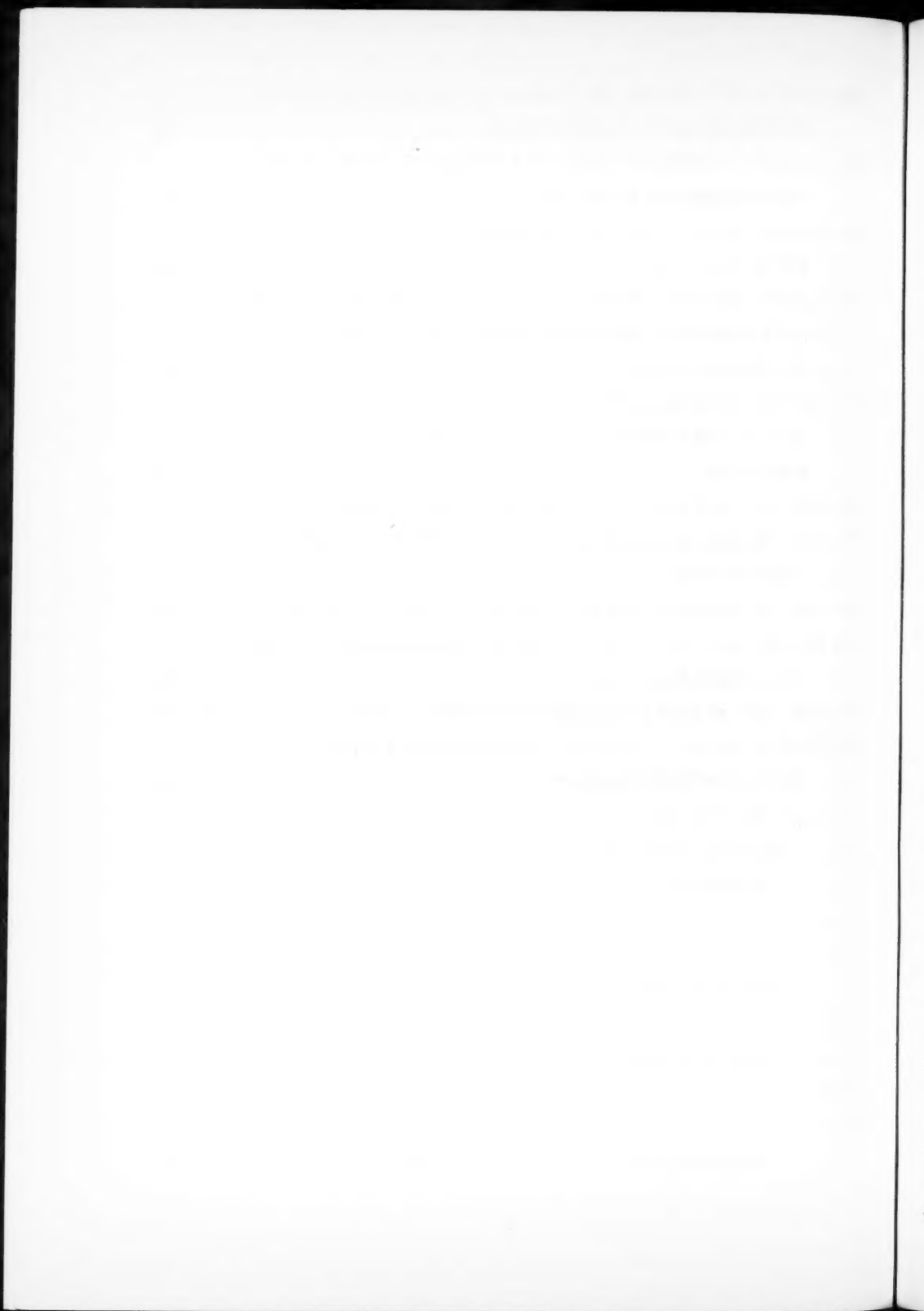
83. 矢島権八, 松本昭三 : 松果体腫の一例	221
84. 平本忠憲 : 右聴神経に原発し広汎な右側脳神経の障害を伴った小脳隅角腫瘍の一例	223
85. 永友知英, 植村富士男, 赤松保之 : 内臓に転移を示した頭蓋内腫瘍	224
86. 吉井隆博, 吉田 泰 : 脊髄腔に見られた髄膜腫の二例	225
87. 大森亮英, 野口能正, 甲斐一郎 : 胸廓を破壊して皮膚に膨隆せる 14 才男児の巨大なる特徴ある肺癌剖検例	226
88. 田中 昇, 陳 維嘉 : Muco-epidermoid 型腫瘍を合併せる耳下腺の両側性 papillary cystadenoma lymphomatosum	229
89. 青木秀夫, 市場邦通 : 前立腺及びその他の臓器に転移した胃癌の一例	231
90. 梅村慎一郎, 本間愛子, 宮野敏治 : 腸管の滲透性ポリープ性転移及び肝臓並に脾臓に所謂癌症 (carcinose) を認めた胃癌の一例	233
91. 亀井悦郎, 影沢輝吉 : 巨大粘液塊を作れる S 字状結腸癌の一例	235
92. 丘 其福, 張 紹淵 : 先天性多発性汗腺腫より発生せる男子左乳部腺乳嚢腫の 1 例	236
93. 宗 謙治 : 睪丸部に原発した滑平筋肉腫の一例	238
94. 林 活次, 神谷敏郎 : 男子に発生した悪性絨毛上皮腫の一例	240
95. 川合貞郎, 小川 博 : 膀胱三角部に原発した所謂異所性悪性絨毛上皮腫の一例	242
96. 宮田 卓 : 左側卵巢周辺部より発生せる癌腫の一例	243
97. 藤本恒男, 三宮敏彦, 武部元孝 : 卵巢皮様嚢腫及び子宮筋腫を合併せる子宮小円形細胞肉腫の一例について	245
98. 中田義正, 鎌田喜久 : 腹腔内に広汎な発育を示した卵巢偽粘液腫の一例	247
99. 和久本文枝, 石川梧朗 : 頭蓋底上顎軟骨肉腫の一例	248
100. 坂口 弘 : 骨形成性脂肪肉腫の一例	250
101. 並木秀男, 鶴飼 忠, 守屋保男, 深沢 治 : 髓母細胞腫の 1 例	251
102. 広田正与 : 高度の貧血を伴った急性非白血性骨髓症の一例	252
103. 塩沢久要, 上島 博 : Ewing 症候群を呈した未分化細胞肉腫の一例	254
104. 佐藤光永, 小笠原雅 : 肉腫化を思わせる細網症の一例	256
105. 松浦憲治 : 心筋への転移を伴った右腋窩部に原発せる細網肉腫症の一例	258
106. 望月 昇 : 原発性副腎皮質癌腫の一例	260
107. 小笠原雅 : 副腎原発の交感神経形成細胞腫の一例	261
108. 森島正規, 神谷敏郎 : 後腹膜に発生した sympathogonioma の 1 剖検例	263

109. 高林良光, 安藤幸子: Sympathogonioma の一剖検例	265
110. 奥山俊夫: 腹腔内腫瘍 (Neuroblastoma?) の一剖検例	266
111. 中村 司: 腹腔内腫瘍の一剖検例	268
112. 佐藤寿昌, 中井尚之: 奈良県の癌について (第四報)	270
V. 発 癌・移 殖	
113. 天野重安, 田頭勇作, 小原幸信: 発癌組織の糖代謝酵素作用の切斷に関する実験的研究	271
114. 藤岡小太郎: Methyl di-(2-chloroethyl) amine-N-oxide hydrochloride, (Nitromin) による発癌実験 (予報)	273
115. 渡辺文友, 富永信子: ホルムアルデヒド水溶液反復皮下注射部位に発生したる「ラッテ」の可移植性肉腫について	275
116. 金田 弘, 渡辺 研, 松沢大樹: レ線癌の実験的研究	277
117. 佐藤寿昌, 板野龍光, 青木秀夫: Butter Yellow 肝癌の発生条件に関する研究 (第一報) 溶媒としての Laurin 酸エチルエステルの効果並びに Cholesterol 添加の影響	278
118. 宮田 栄, 石川俊郎, 小野田孝治: 3-4「ベンツピレン」による「マウス」皮膚癌の発癌過程の病理組織学的研究, 殊にその結合織の態度	279
119. 宮地 徹, リナ・モツコウスキー, 妹尾亘明, 緒方正世, 小田富雄, 川井一男, 猿山義雄, 石田博明, 松尾晴夫: 20-メチルコラントレン, 9:10-ジメチル 1:2 ベンズアントラセン及びクリセンによる AAF 癌の抑制	281
120. 小坂順造: 移植癌と遺伝 (I) 廿日鼠移植癌の感受性と抵抗性	283
121. 寺島 寛, 河野 修, 猿山義雄, 宮地 徹, 植村富士男, 妹尾亘明, 芝野新一: DNA 定量より見たるエールリッヒ腹水癌及び吉田肉腫の増殖の仕方	286
122. 浜崎幸雄, 小川勝士, 前田 昭, 増谷健三, 小田 修: 漿膜組織に関連する部位に移植された時に限り出現する吉田肉腫の第2腫瘍細胞	288
123. 浜崎幸雄, 浜崎美景, 小川勝士, 村上育郎, 中塚 帥, 有木 庸, 大森武士, 佐藤 博, 三宅一雄, 大西則之, 梶山 豊, 林大五郎: ビールス HST (Hamazaki) の吉田腫瘍特殊性について	290
124. 石原俊士: 癌と細菌	292
125. 藤岡小太郎: ヤヌス緑 B (和光) による発癌実験 (予報)	293
126. 梅田真男: Fluorescein soduim によるラッテ肉腫の実験的生成 (予報)	294
127. 中村久也: アゾ色素飼与マウスの白血病様変化について (続報)	297
128. 梶原 彊, 井阪英彦, 有路智彦: 肝癌移植不感受動物における肝癌の実験	

的生成	300
129. 松尾晴夫, 芝野新一, 石田博明, 岡村昌一, 鍋島 治, 宮地 徹 : 2-アセチル・アミノフルオレン投与による肝の初期変化	302
130. 岩田平太郎, 山本 巖, 板野龍光, 佐藤寿昌 : Butter Yellow 投与白鼠の肝変化に及ぼす Nitrogen-mustard-N-oxide の影響 (予報)	303
131. 梶原 強 : Nitromin のアゾ色素肝癌発生に対する抑制効果	304
132. 梶原 強, 井阪英彦, 中村久也, 有路智彦, 皆瀬 明, 小田島成和, 佐藤 博 : 腹水肝癌の研究 (II) 腹腔内移植率について	307
133. 河原三男 : 可移植性動物腫瘍の骨組織内移植について (第二報)	309
134. 梅田真男, 田中 良 : 移植悪性腫瘍 (マウス癌腫及び肉腫) の同時移植について (続報) : 累代移植に関する研究	311
135. 梅田真男, 田中 良, 藤原友江 : 可移植性マウス癌腫及び肉腫の同時混合移植における短時限の組織学的研究	314
136. 芳賀 獎 : 弘前肉腫のマウス異種移植成績	316
137. 大島福造, 森川房子, 伊藤 茂 : 家鶏肉腫の異種移植について (第4回報告)	318
138. 武田勝男, 南部正次, 吉尾 久, 入江 満, 林下忠雄 : 腫瘍の異種移植における Cortisone の影響について	320
139. 佐藤 博 : 吉田肉腫の感受性 (被移植性) に対する遺伝学的検討 (III)	322
140. 本城 治, 田頭勇作, 天野重安 : 吉田肉腫移植による白血病像について (第 IV 報)	324
141. 鍋島 治, 赤松保之, 小山八郎, 猿山義雄, 河野 修, 堀良義彦, 宮地 徹 : エールリッヒ腹水癌の移植性と転移性	326
142. 本山朝光, 戸沢 正, 橋本利弘, 捧 五月 : 腹水腫瘍 (吉田肉腫, 武田肉腫) に及ぼす各種薬剤, 免疫血清の影響について	329
143. 浜崎幸雄, 大西則之, 大村義夫 : 新たに分離・固定された仙台系 Virus H.S.T (Hamazaki) について	330
144. 有木 庸, 佐藤 博, 村瀬英吉, 青山昭美, 守屋泰三 : 雑種白鼠からのビールス HST 類似病毒の検出について (続報)	332
VI. 化学療法・治療	
145. 山下久雄, 鈴木 勝 : 放射性磷酸クロームの臨床的応用	334
146. 今木重雄 : 吉田肉腫に及ぼす放射線の影響 (位相差顕微鏡による吉田肉腫の生態観察)	334

147. 八木日出雄, 橋本 清 : 岡大婦人科における子宮頸癌治療成績	336
148. 中村 武, 大塚 淳 : 胸部上中部食道癌手術の遠隔成績とその病理組織学的検討	339
149. 増田強三, 武田 進, 景山直樹, 伊勢田幸彦, 西部仰二 : 男子乳癌に対する睾丸切除術の効果	340
150. 石館守三, 桜井欽夫, 吉田富三, 佐藤春郎, 佐藤 博, 松井英一, 今村 博 : 吉田肉腫を用いた悪性腫瘍の化学療法に関する実験的研究 (IV)	342
151. 大里俊吾, 織田卿一 : 悪性腫瘍の化学療法に関する研究	346
152. 大里俊吾, 織田卿一, 半野愛子 : 悪性腫瘍の化学療法に関する実験的研究	348
153. 山元清一, 山田利男, 永田博仁, 手嶋 格 : 主として婦人科領域に用いられた 8-AZAGUANINE の臨床実験	350
154. 芝 茂, 久島環哉, 今村 恒, 川井 昭 : プリン拮抗剤 (8-アザグアニン) による癌治療の研究 (第一報)	353
155. 佐藤 宏, 赤石健一, 川村 清, 中村好和 : 不飽和七員環状化合物の吉田肉腫に及ぼす影響	356
156. 山本 正, 山岡静三郎, 梅沢浜夫, 竹内富雄, 新田和男 : Mitomycin その他放射菌生産物質の吉田肉腫に対する作用について	357
157. 金木 悟, 藤川春喜 : 吉田肉腫細胞に対する各種薬物の移植抑制試験	359
158. 新井恒人, 末広 励 : フマル酸投与の吉田肉腫におよぼす影響 (第 I 報)	361
159. 佐藤隆一 : 吉田肉腫の完全な抑制 (第 2 報)	362
160. 山本文顕 : 癌化学療法新剤の研究, 着眼創意の基礎理論	365
161. 清水俊雄, 田中伸一, 石下泰堂, 宮下安忠 : 諸種制癌剤の酵素化学的研究 (II)	366
162. 徳山英太郎, 溝田 成 : Nitromin (N. M. O) の吉田肉腫細胞に及ぼす影響	368
163. 品川信良, 中島正己, 田口圭太 : ナイトロゼンマスタードの生物学的妊娠反応及び絨毛上皮腫に及ぼす影響	369
164. 福留 徹 : 肺臓癌のナイトロミン療法について	372
165. 小山善之, 熊取敏之, 武正勇造 : 悪性腫瘍の治療, 特にナイトロミン及び TEM による治療について	374
166. 田坂定孝, 新田実男, 大谷 彰, 内山 貢 : Nitrogen-Mustard N-oxide の臨床的研究 (続報)	376
167. 内山 貢 : 腫瘍温度に関する研究 (第 2 報)	378
168. 八木日出雄 : 子宮頸癌の国際分類に対する日本案と年次報告機関の設置について	379

169. 芝野新一, 宮地 徹, 寺島 寛, 松尾晴夫, 植村富士男, 石田博明 : 腫瘍増殖の量的測定及びその化学療法への応用	380
170. 六城雅彥 : 各種薬物の吉田肉腫に対する増殖阻止作用 (第5報) 特に鉄化合物の吉田肉腫に対する作用について	382
171. 三村文男, 浜口精一, 藤木恒男 : 吉田肉腫に及ぼす Nilblau sulfat の影響について	383
172. 松井幸民, 加納守男 : ナイトロゼンマスタード N- オキサイドの効果増進に関する実験的研究, 特に cyanin 系色素, V. B ₁₂ 及び葉酸との併用について	385
173. 石館守三, 桜井欽夫, 吉田富三, 佐藤 博, 松井英一, 今村 博 : 「ナイトロミン」の毒性の研究, —「ナイトロミン」毒性に対する cystein の影響について	386
174. 皆瀬 明 : ナイトロミンのラッテ正常細胞核分裂に及ぼす影響	389
175. 佐藤 博, 皆瀬 明 : 「ナイトロミン」の吉田肉腫及び腹水肝癌動物に対する経口投与実験	390
176. 皆瀬 明, 佐藤春郎 : ナイトロミン投与後の吉田肉腫細胞分裂数の変動	393
177. 有路智彦, 皆瀬 明, 小田島成和 : 腹水肝癌皮下移植結節に対するナイトロミンの抑制効果	395
178. 畔柳 繁 : ナイトロミンによる慢性骨髄性白血病の一治験例	397
179. 川村弘徳, 板野龍光 : Nitrogen mustard-N-oxide (ナイトロミン) の治療を行った細網肉腫症の一剖検例	398



第12回 日本癌学会総会記事

昭和28年4月2日及び3日 東京大学医学部において

Proceedings of the 12th General Meeting of the Japanese Cancer Association Held on April 2 and 3, 1953 at Tokyo University Medical School.

吉田富三(会長): ただいまから、日本癌学会の第12回総会を開きますに当り、開会の言葉を述べ
る機会を与えられました事は、私の最大の光栄であり、悦びを感じるところであります。

一年間の研究成果を携えて、一年に一度、同学、一堂に相会する悦びは、われわれ学究にのみ許された
最大の特権と申しても、過言ではあるまいと思います。われわれが、やがて、老境に入った時を想像して
みます。生涯の数多い回想のなかでも、この年毎の学会は、自分の活動期の最も大きな思い出として、浮
び上って来るのではないのでしょうか。われわれ銘々にとって、学会の意味は実に大きいと思います。

この学会の意義、学会においてわれわれが感じるところの悦び、その由って来るところは種々でありま
しょうが、その最大のものは、同一目的を追求する同学の者が、相寄って、同じ悦び同じ苦しみを感じ合
う——その共感にあるのだと思います。戦野をともしかけた戦友の親愛感ほど、強くかつ深いものはない
ときいておりますが、それに似たものだと思います。しかも、この同学の親愛感に到っては、わが癌学会
の会員ほど、それを強く感じ合っているものは、他にないだろうと思うのであります。われわれは、「癌」
というただひとつの病気を目標に集っている。目標が端的純一であるだけ、それだけ相互の理解と結合も
強いわけでありましょう。この春、学会を開いているものは、30にも達すると思いますが、この意味で
癌学会の如きものは、他にないと思います。癌学会はそれだけ楽しいのであります。これから2日間、そ
の楽しみを味うわけであります。それを、いやが上にも楽しからしむるために、会長は、プログラムの進
行、会場の設営等に遺憾なくする義務があります。それを承知しながら、数々の遺漏があると思います。
これは私の無能の致すところであります。大目に見て下さることを願います。あとは、演説示脱の内容に
よって補われることを祈っております。よろしく御協力をお願いいたします。

さて、今年も非常に多数の演題が提出されました。戦後、年を逐って増加の傾向にあります、まさに
今年はその最高になっております。学術の興隆、御同慶の至りであります。ことに、今年の演題を整理し
て、私が感じましたのは、たんに数が多くなったばかりでなく、Variety が豊かになった事実でありま
す。これは極めて注目すべき、悦ぶべき事実だと思います。

さきに、癌という一個の病気を申しましたが、なるほど病気としてみるとときには、その通りにしても、
研究の対象としての癌が把握するところは実に広大であります。癌の研究が、始め病理学のなかに興り、
病理学者の努力によって展開して来た事は、昨年の開会の辞に森会長が詳述されている通りであります。
しかし、研究が進むに従って、あらゆる他の研究方法が導入されなければならないのは当然であります。
事実、欧米各国ではその通りに進展しております。ただわが国では、癌学界全体としてみる時に、病理形
態学過重の、古い型ともいふべき状態がなお続いている事は、中原博士の夙に指摘しておられる所であり
ます。それが、近年、生化学、生理学、生物学方面の研究を漸く増加する傾向になりましたが、今年はその
傾向がますます著明な事を感じたのであります。なお見逃し得ない点は、臨床方面の演題申込の増加の

傾向であります。

すなわち、わが癌学会は、漸くその抱合する範囲をひろめ、内容を豊かにしつつあります。米国を始め各国の情勢をみると、癌の研究は、生物学から病理学の全般にわたり、かつ臨床医学と連繋して、疾病研究の一大殿堂を築いている観があります。これは、見方によっては、癌をかりて、生物学、生化学、病理学等、要するに医学の研究が、急進的に押し進められているともいえるほどの状態であります。従ってこれらの研究の、癌の方からいえば副産物というべき多くの成果が、医学に大きく貢献している。そのような状態にまで、癌の研究は進んでいると思うのであります。

わが癌学会も、漸くこのような世界的な軌道にのりつつあると思います。しかし、ここに忘れてならないのは、われわれの相手は、あくまで癌だという事です。『癌すなわち死』という悲しむべき恐怖が、人類を抑えつけております。これを人類の生活から取り除くこと。この目標を見つめて、それぞれ得意の研究分野を進みたいと思います。

最後に、この会の準備、運営に当って、川上事務長始め癌研究会の各位、斎藤守君を始め東大病理教室の諸君、梶原弘君を始め佐々木研究所の諸君その他に多大の好意ある御助力を願っておりますので、厚く感謝の意を表します。

I. 生 化 学 Biochemistry

1. 胃癌と無機物質 村川浩正 (岡山大学津田外科教室)

Gastric Cancer and Inorganic Substances.

HIROMASA MURAKAWA

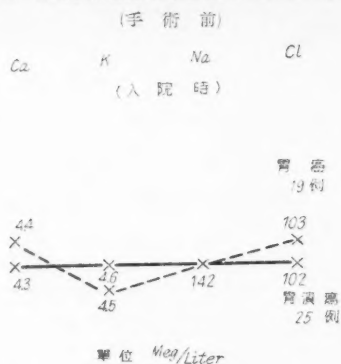
癌患者の血清内無機物質に関する研究は従来多数試みられておりますが、私は最近問題とされつつある所の外科患者における K 不足状態の研究を兼ねまして、Klett-Summerson 光電比色計を使用して、患者の血清内無機物質定量を行い、特に胃癌と同一臓器疾患である所の胃十二指腸潰瘍の患者と比較して検討してみたのであります。

K は亜硝酸コバルトナトリウム試薬を用いる Cobalt-nitrite 法で、Ca は第3 磷酸ソーダを使用する Phosphate 法で、Na は醋酸ウラニウム亜鉛試薬を使用する Uranyl-Zink-Acetate 法で、Cl は沃素酸銀を使用する Silver-Iodate 法を利用し、単位は milliequivalent per liter で示しました。

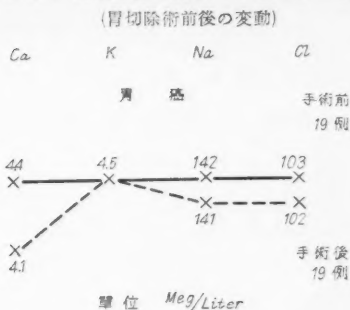
まず入院時の胃癌(切除可能例)と胃十二指腸潰瘍患者との実測値の平均曲線は第1図に示す如くで、両者の間に大なる差異を認めませんでした。

次に胃癌患者の胃切除可能例につきまして、術前と切除術後2週間、すなわち抜糸も終り食事普通の全粥となり退院前となった患者の血清内無機物質量を比較しますと第2図の如くで

第1図 胃癌及胃潰瘍患者血清内 Ca, K, Na, Cl 量



第2図 胃癌患者血清内 Ca, K, Na, Cl 量

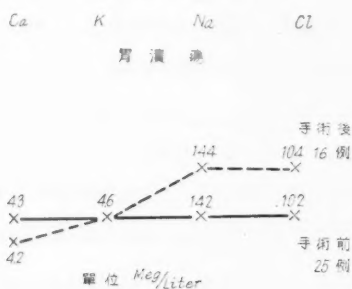


あります。すなわち K にはほとんど差異はないのでありますが, Ca はやや減少し, Na と Cl とは術前値に比すると減少の傾向を認めます。

胃十二指腸潰瘍患者の術前, 術後の比較は, 第3図の如く, Ca の減少傾向は同様であります, Na と Cl とは術前値に比して増加の傾向を示します。これは前述の胃癌の場合と反対の傾向を示し興味ある所見であります。

更に胃癌及び潰瘍患者の術後の値を比較しますと, 第4図の如く, 胃癌の方が全般的に低い値を示します。

第3図 胃潰瘍患者血清内 Ca, K, Na, Cl 量
(胃切除術前後の変動)



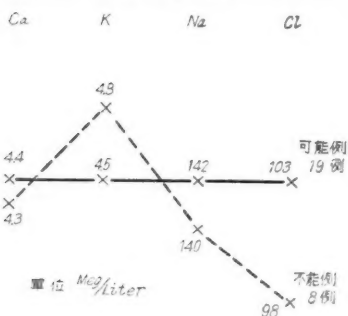
第4図 胃癌及胃潰瘍患者血清内 Ca, K, Na, Cl 量
(手術後)



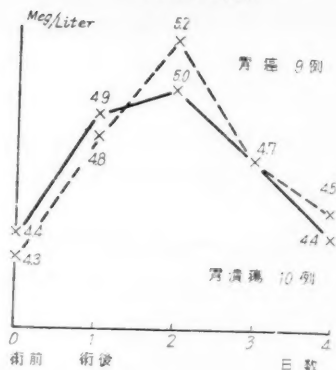
次に切除可能の胃癌患者と切除不能の症例との血清内無機物質量を比較してみますと, 切除不能例は第5図の如く, K 値だけは高い値を示しますが Na と Cl とは低い値を認めます。同様の傾向は, 切除可能の胃癌患者と上顎扁桃肉腫等胃癌以外の一般悪性腫瘍患者の血清内無機物質量平均値との間にも認められました。

次に手術後患者の K 不足状態の研究に関連しまして, 手術により血清内 K 量が如何なる変動を示すものであるかを, 胃切除術の実施せられた胃癌及び胃十二指腸潰瘍患者について, 手術前及び手術後, 日数を追って実測してみました。その結果は第6図に示す如くで, 手術後

第5図 胃癌患者血清内 Ca, K, Na, Cl 量
胃切除可能例と不能例
(手術前)



第6図 胃切除術前後における血清K量の変動



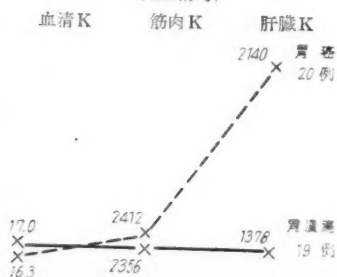
第1第2日目までは、血清内 K 量が何れもかなりの増大を示すのでありますが、第3日目頃から両者共に次第に減少を示し始めまして、第4日目には術前値にほぼ復帰する状態が認められるのであります。

従って術後、K 不足状態を惹起するとすれば第4日目以後に注目すべきであると考えられます。なお最近の米国の文献に見出される如き K 量の異常に低い値を示す例はわれわれの患者では見出すことができませんでした。

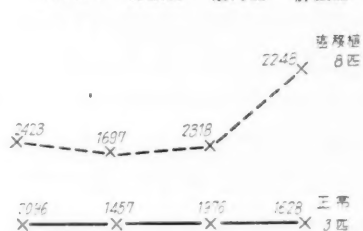
更に癌患者の体内 K 量の増減を検討するために胃切除術の目的で開腹した機会に、胃癌及び胃十二指腸潰瘍患者の直腹筋及び肝臓の微少片を採取 (0.1 瓦前後) しまして、その中に含まれる K 量と、術直前に採血して、その中に含まれる K 量をも実測してみました。灰化には硝酸過塩素酸湿性灰化法を使用し、灰化後は血清内の場合と同じく Cobalt-nitrite 法によりまして、前述の Klett-Summerson 光電比色計を使用しました。

血清、筋肉、肝臓内の K 量の実測値平均は第7図に示す如くであります。この場合の単位は乾燥組織 mg% とし、血清内の値も mg% で示しました。著明なことは潰瘍患者に比べて癌患者の肝臓内 K 量が遙に大なる値を示すことであります。一方血清、筋肉内の K 量はほ

第7図 胃癌及胃潰瘍患者血清筋肉肝臓内K量
(開腹術時)



第8図 二十日膈脾、腎、筋、肝内K量と癌
脾臓K 腎臓K 筋肉K 肝臓K



とんど差異を認めません。余りに大なる値を得ましたので、次に廿日鼠の皮下に癌研系の乳癌を移植しまして、その腫瘍の大きさが大体体重の 10% 以上に増大するのを待って、(大体 3 週間から 2 カ月位) これを剖見し、肝臓、腎臓、脾臓、筋肉(下肢筋肉)内の K 量を上記と同一の方法で実測してみました。その結果は第 8 図に示す如くであります。単位は乾燥組織 mg% であります。

正常例に比して各臓器共にいずれも K 量の増加を認めるのでありますが、肝臓内 K 量の増加が特に著明でありました。

以上を総括してみますと、

(1) 胃癌及び胃十二指腸潰瘍患者の血清内無機物質量の間には手術に関連しまして増加、減少等種々の傾向が認められますが、両者の間に有意の差と言える程の差異はなく、両者共に正常範囲内にあります。

(2) 血清内及び筋肉内 K 量に大なる差異を認めない場合にも胃癌患者の肝臓内 K 量は潰瘍患者に比して遥に大なる値を示しました。

附 議

柳沢文正：私の所でも癌患者血清の無機分析を行っていますので一言追加させていただきます。血清の Ca 及び Mg は総量では健康人のそれに比し変化を認められない。血清透析性 Ca は健康人のそれに比し低値であり、血清透析性 Mg は増加を示す。私は生体内無機物質はイオンを測定し、それにより生体機序を考慮すべきであると思う。

2. 生体内挿入硝子電極による正常並に腫瘍組織の pH 連続測定 (第 1 報) 田頭勇作, 安平公夫, 松尾 裕, 天野重安

Continual pH Measuring by Means of Inserted Microglass Electrode in Living Normal and Tumor Tissues (1st Report)

YUSAKU TAGASHIRA, KIMIO YASUHIRA, HIROSHI MATSUO, SHIGEYASU AMANO

(Pathological Institute, Kyoto University)

The properties of metabolism in tumor tissues consist in abnormally heightened sugar metabolism and protein synthesis and decrease of oxidative enzymes. Up to the present time, many researches have been made on each of these metabolism-ferments. As the degree of activation of ferments is markedly influenced by hydrogen-ion-concentration, consideration must be paid on this fact in the investigation of tumor tissue metabolism in vivo.

Voegtlin, Kahler et al. have already measured the hydrogen-ion-concentration of tumor tissues, applying glass electrodes. We have set up vacuum tube electrometer utilizing UX 54 B and basic precise tests and investigation have been carried out for several years. Consequently, we became able to set up a continuous

measuring method in vivo, applying micro-electrodes.

The important things in measuring tissue hydrogen-ion-concentration is that vital tissues indicate respectively certain potentials peculiar to them, and the potentials vary in the course of time, so that minute errors in measuring tissue potential difference due to hydrogen-ion-concentration result. The range of the errors due to the tissue potential reaches more than 10 mV. and those due to the variation of tissue potential are within the range of several mV. We must remove these factors in order to verify the obtained values. Owing to our further investigation, we became to be almost able to remove the former errors by previous measuring of tissue potential difference and the latter by narcosis of experimental animals. Thus we have been successful in measuring vital tissue hydrogen-ion-concentration directly, with minute errors ranging below 0.02 mV.

Hydrogen-ion-concentration of normal tissue of rats or mice is as follows. Rats (subcutaneous tissue 7.0-7.2, abdominal cavity 7.05-7.1, liver 6.95-7.05, blood 7.3). Mice (subcutaneous tissue 7.0-7.2, abdominal cavity 6.8-6.9)

The interesting fact in measuring fact in measuring hydrogen-ion-concentration of tumor tissues was that the measured values were almost constant corresponding to the kind of tumors, excluding the case of ascites: namely, fibrosarcoma (6.65-7.0), reticulosarcoma (6.55-6.7) Yoshida-sarcoma (ascites 7.05-7.1, subcutaneously transplanted tumor 6.6), O-A-T hepatoma (6.95), ascitic hepatoma (ascites 6.75-7.15) in case of rats and adenocarcinoma of mice (6.25). These were all transplanted tumors.

Further, we injected 20% glucose solution into abdominal cavity or veins (at the rate of 600 mg per kg) of the transplanted animals and measured pH-values continuously for two or three hours. In this case, no remarkable fall in pH-values was recognized in case of normal subcutaneous tissues and livers, while in case of fibrosarcoma and reticulosarcoma the values dropped about 0.3 two hours after the injection and they seemed to settle at the values ranging from 6.4 to 6.5. This fact is quite interesting when we compare it with Rona and Wilenko's report that the glycolysis of blood is completely inhibited at pH 6.4. The fall of pH-values in case of adenocarcinoma of mice was very slight (about 0.1). This fact and that the pH-value of it before glucose injection was abnormally low might be a clue to some factors unknown to us at present. In case of neoplastic ascites, pH-value of Yoshida-sarcoma dropped about 0.5 by glucose administration, while that of ascitic hepatoma did not fall like that of normal abdominal fluid. This may be on account of the fact that the tumor cells were under the condition nearly equal to pure culture in case of the former, but not so in the latter case. But further investigation must be held as to whether or not the cause lies in the difference of metabolism itself.

3. P^{32} による吉田肉腫の磷代謝研究 (第2報)

荒木正哉, 米沢 猛, 陳 震東, 久我正己, 島田信男, 今木重雄, 落合彦人

Investigation of Phosphorus Metabolism of Yoshida Sarcoma with the Aid of P^{32} (2nd Report)

MASAYA ARAKI, TAKESHI YONEZAWA, SHINTO CHIN, MASAMI KUGA, NOBUO SHIMADA, SHIGEO IMAGI, YOSHITO OCHIAI

(Department of Pathology, Kyoto Prefectural University of Medicine)

We had reported a part of our studies on the phosphorus metabolism of Yoshida sarcoma using P^{32} without any previous treatment. In this paper we discussed the effects of the several chemicals and of X-ray on the phosphorus metabolism of this tumor.

Experimental method: Albino rats, 100-120 g in body weight, were transplanted with Yoshida sarcoma into the peritoneal cavity. On the 6th day after the transplantation the animals were administered with aqueous solution of colchicine (0.01 mg), nitromin (Nitrogen mustard N-oxide) (1mg) and monoiodoacetic acid (0.2mg) into the peritoneal cavity, and one group of the animals were irradiated with 100r, 200r and 400r of X-ray. 24 hours after the treatment animals were administered with 15 microcurie of P^{32} O_4 . 2 hours thereafter the animals were sacrificed, blood serum and tumor tissue were obtained from each animal. Tumor tissues were fractionated into inorganic P, acid soluble organic P, lipid P, RNA P, DNA P and protein P according to Schmidt-Thannhauser's method. From one part of the tumor tissue DNA and RNA were extracted and purified with Davidson's method.

Results: The results obtained from these experiment were followed. At first, the activities of the inorganic P^{32} of the tumor tissue were as shown in Fig. 1. Assuming that the extracellular space (chloride space) of this tumor to be 35%, the activities of cellular inorganic P^{32} were calculated as in previous report and shown in Fig. 2. The activities of the acid soluble organic P, lipid P, RNA P, DNA P and the protein P fractionated by Schmidt-Thannhauser's method are shown in Fig. 3a-3e. Activities of the nucleic acid P purified by Davidson's method are shown in Fig. 4a-4b.

Conclusion: As shown in Fig. 2, the activities of the inorganic P^{32} of the tumor cell were higher than that of the control, except colchicine group. This fact may indicate either that the permeability of the tumor cell is elevated by these treatment or that the phosphorylation to the high molecular P-compounds is inhibited. Concerning the acid soluble organic P^{32} incorporation of P^{32} was remarkably inhibited in the case of X-ray and colchicine treatment. The lipid P^{32} in all cases were almost constant. As to the nucleic acid, the values obtained by Davidson's method were lower than those obtained by Schmidt-Thannhauser's method, and moreover they were not parallel. These disagreement may be due

to the inorganic P liberated from protein P by alkaline hydrolysis of Schmidt-Thannhauser's method. As shown in Fig. 4, RNA P^{32} showed no remarkable change in the case of X-ray treatment. On the contrary, in the case of colchicine, nitroimin and monoiodacetic acid it showed decrease of activity. DNA P^{32} showed lower activity in all cases, and its activities paralleled the number of mitotic figures in the tumor cell.

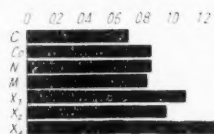


Fig. 1 Histogram showing the activities of inorganic P^{32} of the tumor tissue.

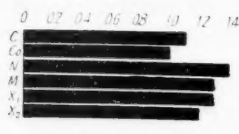


Fig. 2 Histogram showing the activities of inorganic P^{32} of the tumor cell.

Fig. 3 (a~e) Histogram showing the activities of the P-fractions by Schmidt-Thannhauser's method.

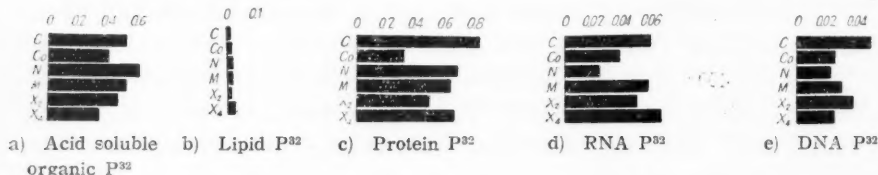
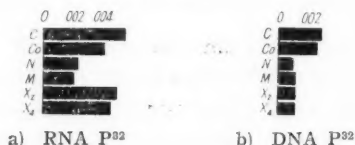


Fig. 4 (a~b) Histogram showing the activities of the nucleic acid P^{32} by Davidson's method.



Remarks: C: control, Co: colchicine, N: nitroimin
M: monoiodacetic acid, X₁: X-ray 100r
X₂: X-ray 200r, X₄: X-ray 400r

附 議

吉沢康雄: 無機 P^{32} 測定に関して $MgNH_4$ 法を用いて沈澱させて測定すると無機 P^{32} 以外の燐化合物 (ATP 等) も沈澱することが Eunor, Lahninger 等により認められており、無機 P^{32} に関する限り従来の $MgNH_4$ 法は用い得ないと思う。

福井良久: 示されました数字は比放射能でしたでしょうか?

米沢 猛: P^{32} の放射能の測定は Mg 塩として行った。この場合 ATP が沈澱して来るとの御意見のように解釈したが、ATP がどの程度に誤差を生ずる原因となるかについて未だ実験は行っていない。一度よく検討して見る。

福井君に対する回答: 上述の値は Specific Activity (Counts/min/0.1 mg P) の比、所謂 relative specific activity である。

4. 正常ネズミ肝臓と肝癌の ATP 量及びアピラーゼ

藤井 隆, 大西孝之

Adenosinetriphosphate Content and Apyrase Activity in Normal Rat Liver and Rat Hepatoma

TAKASHI FUJII, TAKAYUKI OHNISHI

(Zoological Institute, Science Faculty, Tokyo University)

We have shown¹⁾ that a marked synthesis of adenosinetriphosphate (ATP) occurs in the proliferating cells of uterus of spayed rats following the injection of estrogen. Apyrase activity was also found to be increased in these proliferating uterus cells.²⁾ It has also been found^{3,4)} that the ATP content and apyrase activity are a good deal higher in growing tissue cultures of chick fibroblasts fed with embryo juice, than in quiescent, non-growing cultures in Ringer. In the growing cultures, the growth took place most actively during a period from 20 to 40 hours, during which time RNA was also found to increase rapidly, whereas the ATP content of fibroblasts was maximal after 20 hours' cultivation and then slowly decreased. From these experiments, then, it seems that ATP formation in the cells as well as their apyrase activity, is a prerequisite to the normal, organized growth.

In the present study, a comparison of ATP content and apyrase activity was made between rat hepatoma and normal rat liver. Two comparable groups of adult rats were used, one group being maintained on the mixture of butter yellow and unpolished rice (0.6 g : 1 kg), and the other group on unpolished rice alone (control). After about 180-220 days of feeding, the rats were killed, livers removed, and the ATP content and the activity of water extractable apyrase of the liver were determined (Lohmann's method).

It was found that the ATP content of the livers of experimental rats (including hepatoma and precancerous ones), was definitely increased over that of the normal liver. Averages are 72 for the former and 50 for the latter (γ of 7 minutes' hydrolyzable P/100 mg dry weight). However, it must be specially noted that no appreciable difference in apyrase activity could be found between hepatoma and normal liver, the values for the former being 871 and for the latter 948 on an average (γ P split from ATP/100 mg dry weight / 10 minutes, at 37.5°C, pH 7.9). That the apyrase activity in hepatoma differs little from that in normal liver has also been reported by Potter.⁵⁾ The finding of Lepage⁶⁾ that rat hepatoma is rich in ATP is also to be noted on this line.

To say that ATP synthesis without increase in apyrase activity is one of the specific properties of tumor growth as compared with normal growth in which we have observed an accumulation of ATP and an increase in apyrase activity, may perhaps be a premature generalization. But we would point out that such a consideration may aid in elucidating the properties of tumor growth. Although

the function of ATP and apyrase is not clear at the present time, it is probable that the apyrases may play some regulatory role in the processes of cell growth.

- 1) Fujii, T., and T. Ohnishi, *Annot. Zool. Japan.*, Vol. 24, 89 (1951)
- 2) T. Ohnishi, unpublished data.
- 3) Fujii, T., and S. Utida, Read before the annual meeting of the Zool., vol. 11, 47 (1953)
- 5) Potter, V. R., and G. J. Liebl, *Cancer Res.*, vol. 5, 18 (1945)
- 6) LePage, G., A., *Cancer Res.*, vol. 8, 193 (1948)

Table 1 ATP and inorganic P contents

ATP: 7 min. hydrolyzable γ P/100 mg. dry weight inorg. P: γ P/100 mg. dry weight

Normal livers			Cancerous or precancerous livers			
No.	Inorg. P	ATP	No.	Inorg. P	ATP	Liver findings
1	122	40	1 b	194	69	Cirrhosis
2	93	53	2 b	128	89	Liver cancer
3	86	60	3 b	114	81	Liver cancer
4	50	56	4 b	109	56	Nodular hyperplasia
5	109	51	5 b	150	65	Liver cancer
6	129	38	6 b	77	73	Cirrhosis
Average	98	50	Average	129	72	
13*	106	29	B 11*	143	54	Nodular hyperplasia
14*	143	45	B 8*	133	52	Nodular hyperplasia

* determined by modified LePage's method.

Table 2 Apyrase activity

(γ P split from ATP/100 mg. dry weight/to min., 37.5°C pH 7.9)

Normal livers		Cancerous or precancerous livers		
No.	Apyrase	No.	Apyrase	Liver findings
7	1010	7b	963	Liver cancer
8	1145	8b	1120	Nodular hyperplasia
10	822	9b	718	Cirrhosis
11	816	10b	807	Liver cancer
		11b	892	Macroscopically normal
Average	948	Average	900	

(文部省科学研究費による)

5. アゾ色素投與白鼠肝の核酸脱アミノ酵素について (予報)

岸 三二, 春野勝彦 (昭和医科大学生化学教室)

Preliminary Note on the Liver Nucleic Acid-Desaminases of Rats fed on Azo Dye. SANJI KISHI, KATSUHIKO HARUNO

アゾ色素, バターイエロー, 投与によって白鼠に肝癌が実験的に生成される過程において, 肝酵素の活性度を調べることは肝の正常機能が癌化するに伴っておこる変化を酵素学的に追究

することである。肝の脱アミノ酵素、アスパラギナーゼ、グルタミナーゼにつづいてわれわれは核酸脱アミノ酵素を調べた。

白鼠にバクターイエローを授与し、約 150 日経過したものの肝を選んだ。これを肉眼的に観察して肉眼的正常、表面不平滑、硬変肝、肝癌に区別して取扱った。対照として米食の正常白鼠の肝及牛肝末飼与白鼠の肝を用いた。酵素液は粥状にした肝組織の水抽出液を用い、緩衝液と基質として RNA (メルク製) あるいは DNA (牛脾より分離) の 2% 溶液を用いた。これら混合液を 38°C, 24 時間保存後、Folin 氏法により遊離したアンモニアを定量して脱アミノ作用の活性度とし生組織 1g 当りに算出して比較した。この際白紙試験によって得た値を差引いた。

活性度を pH 曲線によってみると RNA 脱アミノ酵素では 2 つの極大値 (pH 5—6 及び 10—11) を認めた。酸性側の極大値においては正常肝より DAB 授与白鼠の肝は活性度が大きく、肉眼的正常肝は高く、表面不平滑肝を最高として硬変肝となっており、肝癌に至って活性度は再び正常肝に近づく。アルカリ性側の極大値をみると肝病変の充進に伴って段階的に活性度を増し、肝癌では顕著に高い値を示した。DNA 脱アミノ酵素は pH 曲線中にさきと同様に 2 つの極大値 (pH 6 及び 9) をみた。酸性側の極大値においては硬変肝の示す活性度が最も高く、肝癌はこれに次ぐが正常肝よりなお著しく高い。アルカリ性側の極大値においては、正常肝より病変肝は著明に活性度を示すが病変肝相互の差異は明らかでない。

核酸の如き酵素作用を蒙る箇処の多い複雑な物質を基質として選んだため、肝の水抽出液によって核酸分子に相異なった酵素作用が同時にあるいは連鎖的に起こり得る。われわれはそのうち脱アミノ作用のみに注目して活性度を比較検討したのであるから、なお多くの問題が残されているはずである。われわれは本実験において組織増殖の問題に直結している物質である核酸を採り上げて基質とし、核酸脱アミノ作用の著差が肝の組織の悪性変化に伴って起こることを認めた。要約すれば RNA 及び DNA 脱アミノ酵素の活性度は病変肝において常に対照より充進していることである。(文部省科学研究費による)

6. 癌腫毒に関する研究 (第 4 報) 佐藤八郎, 柚木一雄

(鹿児島医科大学佐藤内科)

Studies on Cancer Toxin (4th Report)

HACHIRO SATO, KAZUO YUNOKI

癌細胞は造血、肝カタラーゼ減少作用を有する一種の毒性物質を産生し、この物質は癌尿中にも存在することはすでに発表した。今回は癌患者の治療経過による尿中癌腫毒の消長を検索するとともに更にその生理作用についても検討してみた。

(1) 治療経過による尿中癌腫毒の消長。癌患者の手術前、手術後の 3, 7, 14 日目の 3 乃
[GANN, Vol. 44, 1953]

至4回に亘って検査した。実験方法は第3報に述べたと同様尿100ccよりカオリン吸着法によって得た尿エキスをマウス一匹分とした。15~20gのマウス背部皮下に尿エキス生理的食塩水溶液を注射し24時間後に血液像、血液及び肝カタラーゼ、肝臓及び脾臓重量を測定して癌腫毒作用を検した。

手術及び組織学的に確実な癌患者7例について実験した。手術前の尿エキス注射群はいずれも貧血、肝カタラーゼ減少を示しているが、3例においては術後3日目以後の尿エキス注射群の各数値は正常値の範囲内にある。4例においては術後14日目までの尿エキス注射群はいずれも貧血、肝カタラーゼ減少を示し依然として癌腫毒の存在を物語っている。またこれら患者の臨床経過をみるに前3例は極めて良好な経過をとっているが、後4例中2例は間もなく再発して死亡した。術後再発の如何はより長期の観察を要することではあるが、以上の所見より判断して、術後直ちに癌腫毒作用の消失を認めた例は一応手術の成功を収めたものであり、術後も癌腫毒作用の証明される例は転移の存在あるいは術後早期の再発の怖れが大なるものと考えられる。

(2) 癌腫毒の胸腺退縮作用。Toxohormoneの胸腺退縮作用が福岡、中原によって報告されているので以上の実験をなしたマウスの胸腺を摘出してみると写真(略)の如くである。術前尿エキス注射群はいずれも胸腺は縮少しているようである。術後癌腫毒作用を証明しない例では術後の尿エキスを胸腺退縮作用は認められず、術後も癌腫毒作用の証明される例では依然として胸腺退縮作用も認められるようである。しかしこの実験に用いたマウスは生後日数を一定にし得なかったのでわれわれの尿エキスの胸腺退縮作用については更に検討を加えたい。

(3) 癌毒素のマウス血液像に及ぼす影響。H. SelyeはGeneral Adaptation Syndromeなる概念において、その危険反応期に著明な胸腺退縮の起ることを認めているが、われわれの尿エキスのAlarming Stimulusとしての作用を調べるため尿エキス注射後6, 24, 48時間目の血球及び副腎の変化を調べてみた。癌患者としては胃癌5例、食道癌1例、非悪性疾患としては胃潰瘍3例、健康人3例の尿エキスを使用し、同時間毎に採血したものを対照とした。

赤血球。3群とも減少するが癌において著明である。

網状赤血球。3群とも増加するが癌において著明である。

白血球。3群とも減少するが癌において著明である。

好中球。対照、非悪性疾患では増加するが癌では反対に減少している。

好酸球、単核球(単核リンパ球)は3群とも減少する。

これら血球の時間的推移を推計学的に検定しても上述の結果の通りであった。

(4) 癌毒素の副腎皮質機能に及ぼす影響。以上の実験に用いたマウスの副腎皮質の遊離脂質の増減をSudan III Haematoxylin染色によって調べると図(略)の如くであった。

対照。採血6時間目よりz. glomerulosa, z. fasciculataの内層, z. reticularisよりズ

ゲン可染物質は消失しこの状態は 48 時間目まで持続している。

非悪性疾患。対照とほとんど同様の経過を示したが、*z. reticularis* に粗大なズゲン可染顆粒を認めた。

癌疾患。尿エキス注射後 6 時間目には *z. glomerulosa*, *z. fasciculata* の内層及び *z. reticularis* においてズゲン可染物質の微細化を認めたが、24 時間目には *z. glomerulosa* は旧態に復し、48 時間目には全層とも旧態に復しているようであった。

なお、胃癌組織（多型細胞癌）癌毒素及び胃潰瘍組織物質 10 mg 注射による副腎皮質の所見は尿エキス注腎例とほとんど同様であって、癌毒素注射例の副腎皮質の変化は軽度であった。

以上の血液及び副腎皮質の変化より推定して、対照の単なる採血も *Alarming Stimulus* として作用し、非悪性疾患尿エキス及び胃潰瘍組織物質は採血以上の変化を及ぼさないようである。しかるに癌毒素は単なる *Alarm reaction* とは違った影響を及ぼすようであって、尿エキスの胸腺退縮作用も単なる *Alarm reaction* のためとは言えないようである。

（文部省科学研究費による）

附 議

山岡一行： 私も以前、癌腫組織、癌尿エキスに関して実験しましたが、大体只今の発表と同様の結果を得ております。

皮下注射 1 回 24 時間後の貧血より、連続注射により更に明瞭な結果が得られる。

妊婦尿に関しては根本的に相反する結果が得られたか否か。

投与量の基準は、N 量によるがよいと考えられるが御意見を拝聞したい。

中原和郎： 副腎の重量の変化についての所見があったら伺いたい。

植木一雄： あまり小さいので副腎は計測しなかった。

7. 癌組織によるトキソホルモンの合成とアミノ酸

福岡文子, 中原和郎 (癌研究所, 科学研究所)

Amino Acids and Toxohormone Synthesis by Cancer Tissue.

FUMIKO FUKUOKA, WARO NAKAHARA

われわれは 1948 年最初に悪性腫瘍組織から肝臓 Catalase 作用を抑制する物質 Toxohormone を分離して以来、6 年間に、この物質の化学的性質は対熱非凝固の蛋白区分に有るポリペプチド様の物質であろうと推定し、またその作用機序として鉄の利用障害に密接な関係を有することを鉄を投与することにより Toxohormone 効果を抑制しうることにより証明し、更に蛋白代謝を障害して胸腺退縮を起し癌悪液質の一端を担う事実を知った。

過去数年来この癌組織中の Toxohormone 量を実験的に変化させることにより、癌細胞中における Toxohormone の合成機転を知る手がかりを得られはしないかと考えて来た。

今回このポリペプチド様物質は少なくとも 8 種のアミノ酸と特に関係が有るのではないかとと思われる実験結果を得たのでここに発表する次第である。

Adams 氏は癌組織の Homogenate を健康マウスに注射して肝臓 Catalase の減少すなわちトキソホルモン効果を見ている。この効果すなわち肝臓 Catalase の減少は腫瘍の種類及び量によって左右されておりこれは腫瘍組織の Toxohormone の含有量の差に由来していると思われるので、われわれは今度の実験でまずこの方法によって腫瘍組織の Toxohormone 含有量を比較検定した。

実験に供した腫瘍はわれわれの実験室で分離 90 代以上を経過した N.F. 系移植肉腫で現在まで Toxohormone の原料として使用して来たものであるが、その毒性は弱くよほど腫瘍が大きくなってからでなければ宿主をたをさない。

実験は発育のよい腫瘍をえらび無菌操作において摘出、ホモゲナイザーにかけて、普通食、健康マウスの腹腔に注射、24 時間後、肝 Catalase 作用を検定した。結果は 600~800 mg で始めて肝 Catalase 作用の低下が見られた。アダムス氏の実験ではマウスの癌 50 mg, 人癌 100 mg で低下を見ているのに比し、はるかに多量を要している。すなわち N.F. 系肉腫は Toxohormone の含有量少なきため、腫瘍組織を多量に必要としていることがわかる。

ところがこの際担癌マウスに蛋白分解物、すなわち魚肉蛋白塩酸水解物あるいは、牛血清蛋白 Baryta 水解物の一定量を注射した後、その肉腫を用いて前述の通りの実験をした結果、400 mg 注射で、はっきり肝臓 Catalase 作用の低下が見られた。

すなわち蛋白分解物の過剰投与は Toxohormone 量を倍加していることが判明したのである。

次の実験では、蛋白分解物を混合アミノ酸に置きかえて見た。使用アミノ酸は結晶であるが中には dl 型をも含んでいる。まず 12 種のアミノ酸を混合したものが粗製蛋白水解物と同じ効果を有することを確かめ、次にこの 12 種が全部必要であるか否かを、12 種中より 1 種ずつぬき取って見た結果、グルタミン酸、ロイシン、リジン、アラニン、フェニールアラニン、プロリン、アルギニン、アスパラギン酸の 8 種が必要であり他は不要であることが判明した。

以上の実験結果は特定の 8 種のアミノ酸を過剰に供給することにより、腫瘍組織の Toxohormone の含有量が著しく増加することを示すものである。これは直接これらのアミノ酸が Toxohormone の構成成分であるというのではないが、しかし特定のアミノ酸が腫瘍細胞の Toxohormone 合成機能を高めていると考えるよりも、それらが合成の素材となっているのではないかと考える方が合理的ではなからうかと、一応そのように考えている。

なお奥島氏及びグリーンフィールド、マイスター両氏により粗トキソホルモンのアミノ酸がペイパークロマトグラフィーにより検出されている。グリーンフィールド、マイスター両氏検出アミノ酸中には上述 8 種のアミノ酸がいずれも含有されているが、奥島氏の分布中には 8 種中のフェニールアラニンがないことになっている。これはあるいはロイシンのスポットと重なって見落されたのではあるまいかと思われる。

この実験に使用した結晶アミノ酸は、科学研究所江本氏、並びに食糧研究所深井氏の御厚意によったものである。(文部省科学研究費による)

8. 胃癌胃液の二、三肝酵素に及ぼす影響について

岩鶴龍三, 加藤 績, 玉置治彦 (和歌山医大第一内科)

Influences of Cancerous Gastric Juice on the Liver Enzymes.

RYUZO IWATSURU, ISAO KATO, HARUHIKO TAMAKI

胃癌患者の胃液を家兎に注射すると著明な赤血球数の減少を起すことは K. I. K. 反応として昭和 12 年以來岩鶴等が報告したところである。一方癌組織より抽出された中原・福岡のトキソホルモンが二十日鼠の肝カタラーゼを著しく減少せしめる作用をもつこと、また北大内科より尿中癌腫毒が動物の肝酵素に及ぼす影響についての報告がある。

私共は胃癌患者の胃液中にも動物の肝酵素に影響を与える因子を含むかどうか、またその因子と K. I. K. 因子との異同を知ろうとして、まず肝カタラーゼ及びフォスファターゼについて実験を行ったので以下その成績を報告する。

1. カタラーゼについて:

実験方法 実験材料は K. I. K. 反応を行う場合と同様、胃癌胃液を通風により濃縮し、メタノールを加えて生じた沈澱を蒸留水に溶解して透析後使用した。すなわちこの 1 cc を大黒鼠の皮下に注射して 24 時間後瀉血により殺し、肝の酵素量を測定した。なお注射液 1 cc にはもとの胃液 30 cc 分以上を含むように調製した。

実験動物は 100 g 内外の大黒鼠を 1 週間以上飼料に留意して飼養したものを用いた。




酵素液は従来の報告に従い、pH 7.0 の磷酸緩衝液をもって 100 倍の肝抽出液を作製しその 1.0 cc を更に同緩衝液にて 10.0 cc として用いた。

測定法は Batelli-Stern の装置を用いて酵素液 10.0 cc に 3% H_2O_2 液を 10.0 cc 加えて 5 分間に発生する酸素量を測り標準状態の場合に換算した。

実験成績 第 1 表に総括して示した。すなわち胃癌胃液の注射により肝カタラーゼ値の著しい低下を認めた。

加熱実験 胃癌胃液のメタノール沈澱の溶解液 [GANN, Vol. 44, 1953]

第 1 表 肝カタラーゼ値
大黒鼠

無処置	胃癌胃液 メタノール 沈澱注射	非胃癌胃液 メタノール 沈澱注射
		
例数 20	12	10
平均値 21.0	11.3	19.7

を透析後 pH 7.0 において 100°C 30 分間重湯上で加熱した後注射して肝のカタラーゼ値を測定したところ、加熱しない場合と同様にカタラーゼ値の低下を認めた。

三塩化醋酸処理実験 胃痛胃液を濃縮して 10% の三塩化醋酸を等量加えた後遠心して上澄液と沈澱とに分離し、上澄液は透析後更に濃縮して注射した。沈澱は N/10 NaOH 溶液に溶解し透析後注射した。

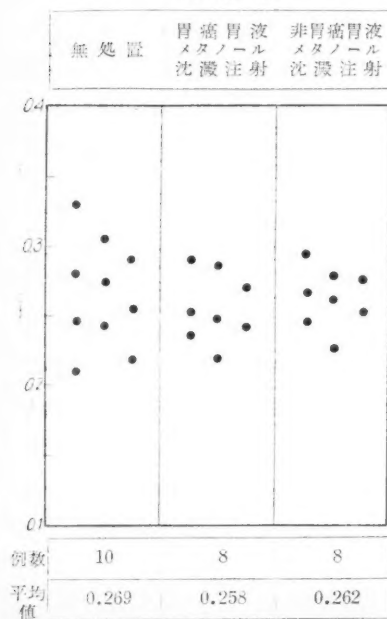
胃痛胃液の三塩化醋酸による沈澱の注射では著しく肝カタラーゼ値を低下せしめるが、上澄液では何等変化を認めない。これは三塩化醋酸がトキソホルモンをよく沈澱せしめることと一致する。また教室の由谷の実験によると K.I.K. 因子は三塩化醋酸による上澄液に含まれその沈澱には存在しないことと注目すべき相違を示している。

2. フォスファターゼについて：

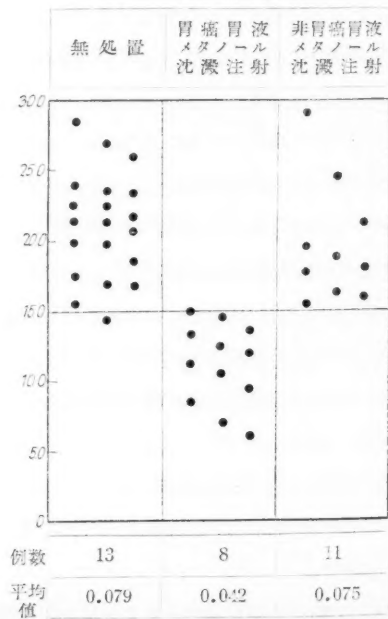
カタラーゼの場合と同様の材料を注射した大黒鼠の肝酸性及びアルカリ性フォスファターゼ力価を測定した。酵素液は 1.0 g の肝を 10.0 cc の生理食塩水で抽出してその 1.0 cc を使用した。

測定方法 Kay の方法を修飾した白井法により、基質として 1% の β -グリセロリン酸ナトリウム溶液を使用し pH を一定せしめるために醋酸-醋酸ナトリウム緩衝液 (pH 4.4) またはペロナール緩衝液 (pH 9.0) を用いた。基質 5.0 cc 及び緩衝液 5.0 cc に酵素液 1.0 cc を加

第2表 肝酸性フォスファターゼ力価
大黒鼠



第3表 肝アルカリ性フォスファターゼ力価
大黒鼠



え 33°C において 48 時間作用せしめた後、分離した磷を Bell-Doisy 法により比色定量して
フォスファターゼ力価を測定した。

酸性フォスファターゼ 実験成績は第 2 表に示した。胃痛胃液を注射しても肝酸性フォ力価
には変化を認めない。また胃痛胃液の三塩化醋酸による上澄液、沈澱いずれの注射によるも変
化を認めない。

3. アルカリ性フォスファターゼ：

実験成績は第 3 表に示した。すなわち胃痛胃液の注射により肝アルカリ性フォ力価の明かな
低下を認めた。

加熱実験 胃痛胃液のメタノール沈澱の溶解液を pH 7.0 において 100°C 30 分間加熱する
もアルカリ性フォ力価を低下せしめる作用は失われないことを認めた。

三塩化醋酸処理実験 カタラーゼの場合と同様、沈澱はアルカリ性フォ力価を低下せしめる
作用を有し、上澄液にはその作用がないことを認めた。(文部省科学研究費による)

9. 悪性腫瘍尿及び組織多糖類の動物肝カタラーゼ並びに アルギナーゼに及ぼす影響

佐藤龍雄, 佐藤文一, 名生 哲 (北海道大学医学部中川内科教室)

Effect of Polysaccharides from Cancer Urine and Tissues on Liver Catalase and Arginase. TATSUO SATO, BUNICHI SATO, TETSU MYO

1949 年, Seibert がツベルクリンより 3 種のプロテインと 2 種の多糖類物質を抽出した方
法を応用して、私共は人尿及び人組織より PSI, PSII と名づける 2 種の多糖類物質を抽出し、
これらの動物肝カタラーゼ並びにアルギナーゼに及ぼす影響を検索した。

尿エキスの製法としては、患者の全尿を採取し、一定量秤量後 2 昼夜透析を行い濃縮濾過後、
濾液の pH を 4.0 とし遠心沈澱を行い、上清を pH 7.0 とし 30% の割合に無水アルコール
を行え、遠沈して PSII なるものを得る。

更に上清について水素イオン濃度を異にして、プロテイン様物質を除去し、最後に無水アル
コールを高濃度に加え PSI を得る。

かくして得た PSI 並びに II は共に微黄色または淡褐色、無晶形粉末、非吸湿性、水、酸、
アルカリに溶解、アルコール、アセトン、エーテルには溶解せず、また透析膜は通過しない。

このエキスの 0.1% 溶液についての定性試験は、Mollisch 反応は強陽性であるが、Biuret
反応も微弱ながら陽性である。

実験動物は主として 100 g 前後のラッテを使用、一定量の尿から得たエキスを 13 cc の蒸
溜水にとかし、ラッテの腹腔内に注射、24 時間後に断頭失血死せしめ、その肝についてカタ
ラーゼ、アルギナーゼをそれぞれ測定した。

まず PSI の影響を見るに原尿 50 cc 分注射群においては、痛患者尿注射ラッテ群の両酵素は、未処置正常ラッテ、健康者尿、更に対照患者尿のそれに比し、著明な減少が見られた。

次に尿エキスの量的関係については、50 cc 分、100 cc 分、200 cc 分に分けて見るに、痛においては量には関係が見られないが、対照群においては、量を増すに従って両酵素の減少が見られ、200 cc 分においては痛群との間に有意な差が見られず、従って非痛はもちろん、健康者尿中にも両酵素系に有害に作用する因子が含有せらるものと考えられる。

これに反し、痛尿エキス PSII は量に関係なく、両酵素を減少せしめる因子見出されない。

次に外科的手術及び死体解剖の際得た各種痛組織並びに良性腫瘍を含む各種非痛組織より尿エキスの場合と同様に PSI 及び PSII を得、同様実験を試みた。

PSI については、明らかに痛組織エキスと非痛組織エキスとの間に差異を認めた。

PSII については、尿エキスの場合と同様、痛、非痛を通じ全く両酵素系に作用しない。

最後に痛尿並びに痛組織エキスの物理化学的性状では、保存試験としては 30 日間、耐酸、耐アルカリ試験としてはエキスをそれぞれ、1/10 規定塩酸及び 1/10 規定苛性ソーダにて、pH 1.2、pH 12.5 とし 48 時間氷庫に保存後、中性とし、レントゲンは 1,200 r、紫外線は 10 cm 30 分照射後注射したが、いずれもあまり影響を受けなかった。

耐熱性については、エキスを抽出した過程において加熱操作を加えたことから明らかである。

結論としては、1) 痛尿並びに痛組織よりの PSI は動物肝カタラーゼ及びアルギナーゼを著明に減少せしめる。

2) 非痛尿よりの PSI は 50 cc 分では両者を減少せしめない。

3) 非痛組織よりのポリサッカリドは I、II 共に両者を減少せしめない。

4) PSII は痛、非痛を通じ全く両酵素系に作用しない。

5) 定性試験では糖反応著明であるが、蛋白反応は痕跡程度にすぎない。

6) この分劃は耐保存性、耐熱性、耐酸性、耐アルカリ性、耐「レ」線性、耐紫外線性である。

附 議

中川 諭： PSI が肝カタラーゼを減少させることは、中原氏のトキソホルモンや、教室の痛尿中のカタラーゼ因子がポリペプチドと考えられている点から見ると、意外のこととも思われるが、物理化学的性状の検索から、PSI はレ線に抵抗性を持つものに対して、痛尿中のカタラーゼ因子は 1200 r の照射によって破壊されるものであるから、両者は異なるものではないかと思う。

山岡一行： 私もよく似た実験を行いましたのでその時の疑問を指導して頂きたい。

中川内科よりの発表は非耐熱性物質を強調しておられ、この点、私の実験よりやや異なるものであったが、本日の成績は耐熱、耐酸、耐アルカリ性と拝聞し大変愉快であります。しかしらばこの両物質は異なるものであると考えられるが、どのように考えるべきか御教示を切望します。

中原和郎： 肝臓カタラーゼ作用を減少せしめる物質はトキソホルモン以外にも存在し得る可能性あり。例えば最近アメリカで行っている Invitro でもカタラーゼ作用を抑制する物質などがある。この近所に介在する物質の問題は簡単でないと思われるのである。

しかし御報告の有効物質を多糖類だと決定するのも化学的見地からは尙早で、所謂多糖類フラクション

として分離されただけでは、本態が何だか判らない。われわれのトキソホルモンがポリペプチドだろうというのも作業仮定であって、果して左様かどうか、問題の物質が化学的純品として分離されるまでは決定出来ない状態にある。その上、トキソホルモンにも透折しない大分子のものと、少分子のものと二型があるかも知れないことを暗示する実験成績もあり、化学的な点については慎重検討を要する。

10. 低蛋白食、妊娠及び腫瘍の場合の大黒鼠臓器カタラーゼについて 浅野 定 (京大医学部産婦人科教室)

Catalase Studies on Protein-depleted, Pregnant and Tumor-bearing Rats. SADAMU ASANO

私は昨年 Butter Yellow による肝癌発生に関連して、この色素を5カ月間与えても、発癌しなければ肝カタラーゼ量は減少しないで、発癌して始めて著しい減少が起ることを報告しました。この間の事情を更に分析して理解しようとして、低蛋白食を与えた場合、雌雄の性別、胎児及び幼動物、また妊娠及び悪性腫瘍の場合について肝カタラーゼ量を測定し、その結果を肝の蛋白質量を考へに入れてここに述べます。

切り出した後直ちに凍結保存した臓器について、カタラーゼ量は Iolles 法の Sumner 変法に従って定量して、新鮮肝1瓦当りの Katf であらわし、全窒素量もやはり1瓦当りの mg 数であらわします。

ミルクカゼインを主な蛋白原とする高蛋白食、それを除いた低蛋白食を2乃至3週間与えた大黒鼠についての結果を、まず成熟の雄について見ますと、低蛋白食群は肝のカタラーゼ量も全窒素量も低下します。そして両者の間に直線的関係が成り立って、次の一次式に従うことを知りました。

$$Y = 2.83 \times -19.92 (\sigma_b = \pm 5.90)$$

しかしカタラーゼの減少の度は全窒素量の減少の度より大きく、これはこの直線の延長が原点を通らないで、全窒素量をあらわす Y 軸と (+) の側で交わることによって示されます。このような関係は Seifter 等が肝の D- アミノ酸オキシターゼ及びアルギナーゼについて見ている所であります。この関係からすれば、例えば Appleman 等が無蛋白食の実験から推測しているように、腫瘍動物の肝カタラーゼの減少が悪液質による肝蛋白質の減少を通して起るものならば、この直線に乗って減少するはずであります。この考えから以下の実験結果をこの直線を目標に解釈して行きます。

しかし腎については、高及び低蛋白食に應ずる全窒素量の一定の増減傾向はなくて広く散布し、逆にカタラーゼ量はせまい範囲にあります。これは腫瘍の場合にも、腎カタラーゼ量はさして減少しないことと考え合わされます。

雌の場合是对應する雄に比べて、肝のカタラーゼ量は約 30% 低く、全窒素量に対応する点は雄の場合の右下に散ります。おそらく雄の場合に平行する直線の上に乗るのですが、散 [GANN, Vol. 44, 1953]

布が大きくて直線にまとめるには相関が不充分であります。

胎児及び幼動物では、肝及び腎のカタラーゼ量は速かに上昇して、生後4乃至6週間で成熟値に達します。肝の全窒素量についても同様であります。丁度この時期に哺乳から完全な雑食に移るので、ここでも飼料の組成の大きな意味が示されます。

妊娠の場合について見ますと、その後半に軽度の肝カタラーゼ量の低下が起り、これは分娩後3日で恢復します。全窒素量に対しては対照の雌よりやや右下にかたよって散布します。

次にわれわれの教室で妊娠時の蛋白代謝を支配する作用のあることを、種々の点から証明している胎盤絨毛組織の硫酸分解物を、3週間飲用させた雄動物について見ますと、高蛋白食群では肝カタラーゼ量が、全窒素量に対する関係直線を外れて上昇しています。低蛋白食群ではカタラーゼ量は比較的減らないで、ことに全窒素量の維持が目立ちます。これは絨毛組織水解物の投与が、充分な蛋白摂取の下では肝のカタラーゼ量を選択的に増量する作用のあることを示しています。この作用は妊娠時にも働いているのですが、事実として見られる妊娠後半の肝カタラーゼ量の軽度の減少は、この酵素の合成は盛んにおこっているのに、需要がそれを上廻った状態と考えたいのであります。

次に吉田肉腫の動物では、肝の全窒素量には著しい減少は見られず、従ってカタラーゼ量はそれと無関係にはなほだしく減少しています。これは前に述べた Appleman 等の考えに反するもので、このことから腫瘍動物の肝カタラーゼ減少は、悪液質の結果として肝蛋白質の減少を通して起るのではなく、むしろ腫瘍自体にある中毒性作用物質が直接に肝に働くように考えられます。

そこでわれわれの教室で取り上げている腫瘍組織の硫酸分解物を、トキソホルモンの試験法にならって、廿日鼠に腹腔内注射したところ、実験肝癌、吉田肉腫皮下腫瘍、人の子宮癌の水解物によって、それぞれ平均 15 乃至 25% の低下を認めます。子宮癌患者の帯下にもこの作用があり、また絨毛組織水解物を与えてカタラーゼ量の増している動物についても、この作用があらわれます。

次に吉田肉腫の水解物を大黒鼠に連日注射して、肝のカタラーゼ量と全窒素量との関係を見ますと、注射1週間では正常の範囲にありますが、3週間では吉田肉腫の場合と同様の全窒素量と無関係なカタラーゼ量の減少が見られます。

以上から肝のカタラーゼ量は、飼料の蛋白含量に応ず肝の窒素量と一次的の関係にあります。腫瘍の場合の低下はそれと無関係で、腫瘍自体に含まれる中毒物質の作用によるものであり、しかもそれは硫酸分解にもたえる低分子量のものであらうと考えます。

附 議

中原和郎： 蛋白分解物を与え肝臓カタラーゼ作用の低下が起ることは、サンギニンの場合もあり、必ずしもトキソホルマンが分解されてもなお効力を有するものであると決定は出来ないかも知れない。同時

にトリコホルモン自体に大分子型と小分子型とがあることも十分考えられる。Hargreaves-Deutsch の最近の発表なども考慮のうちに入れなければなるまい。

河田 肇： Biopsy より得た患者肝組織を材料としてカタラーゼ、キサンチンオキシダーゼ、アルギナーゼ活性を測定し、疾病の経過、組織像、肝機能検査との関連を検討しているが、肝カタラーゼは癌以外でも重症肝炎で減じその回復は臨床上の回復より若干おくれるのを認めた。慢性の経過を取る肝硬変症や遷延性肝炎ではカタラーゼ活性は正常であった。二、三肝疾患でアルギナーゼ、キサンチンオキシダーゼの減少を認めた。

11. 癌患者尿における 17-Ketosteroids の消長について (第一報)

山口 寿, 麻野正直, 楠本五郎, 西本 実, 田中勇一, 市原 玄,

熊田吉房, 寺本権治, 塩村和夫 (阪大癌研内科)

On 17-Ketosteroids in the Urine of Cancer Patients.

HISASHI YAMAGUCHI, MASANAO ASANO, GORO KUSUMOTO, MINORU
NISHIMOTO, YUICHI TANAKA, GEN ICHIHARA, YOSHIFUSA
TOKITA, NARAJI TERASHITA, KAZUO SHIOMURA

種々の内科疾患における尿中 17-Ketosteroids (17-KS と略記) 排泄量についてはしばしば報告されており、疾患に対するその増減の特異性が明らかにされているが、一般癌患者に対する測定例は余り報告されていない。今般われわれの研究室において、癌患者尿中 17-KS の測定を行い、やや纏った成績を得たので報告する。

今回の報告は、第1報として癌患者一般に亘り、尿中 17-KS の消長のみを論じた。従って患者中には、Ra 及び Nitromin 使用前後の総ての状態の者を含み、疾患の程度を考慮せず、任意の一日に対して蓄尿し、一患者につき一回の測定のみを集録した。すなわち総ての因子を含む任意の癌患者について、総括的に論じたものである。

検査方法： 24 時間尿 100 cc よりエチルエーテルの中性抽出物を作り、Holtroff & Koch 法により Zimmermann 反応を行い、520 m μ のフィルターを用いて、光電比色計により測定し、Dehydroisoandrosterone の標準曲線から定量した。抽出物には尿色素による着色が、相当程度に認められたが、活性炭を用いて脱色すれば、これに伴う 17-KS の損失が著明なので、脱色は行わず、その替り、尿色素による着色の度を比色計で測定し、この値を用いて先の定量値を修正した。その他の修正や、17-KS の各 Fraction の分割は行わなかった。

成績： 以上の結果は第1表に示す通りである。被検者は、健康人、腫瘍患者、非腫瘍患者に大別し、総計 83 例を得た。健康人は例数 21 例、17-KS 排泄量平均値 10.7 mg/day、この内男子 10 例、平均値 12.4 mg/day、女子 11 例、平均値 9.1 mg/day で、排泄量の最大、最小値共に男子がやや上廻っている。これに対し癌患者は例数 40 例、平均値 5.2 mg/day、男子 6.8 mg/day、女子 4.4 mg/day、何れも健康者の男女平均値に比し明かな減少の傾向を示している。癌患者の種類は子宮癌 13 例、胃癌 6 例、乳癌 4 例、喉頭癌、舌癌、直腸癌各 3

例, その他上顎癌, 肺臓癌, 口底癌, 軟口蓋癌, 頭部皮膚癌, 肝臓癌, 膵臓癌各 1 例で, いずれも排泄量は減少の傾向を示している。以上の内やや例数の多い子宮癌, 胃癌, 乳癌については第 1 表に示して置いた。癌以外の悪性腫瘍は 8 例で, これらを含めて悪性腫瘍患者として求めた平均値は 5.6 mg/day を示し, これも減少の傾向を示している。一方, 非腫瘍患者は, 第 2 表の如く 14 例を得たが, 例数に比し疾患種別が多く, 統計的価値が少いので, 平均値を云々することは差控えた。

第 1 表

被検者種別	例数	17-KS 排泄量 mg/day	
		最大 — 最小	平均値
健康者 (全)	21	16.8 — 4.4	10.7
(男)	10	16.8 — 7.8	12.4
(女)	11	14.0 — 4.4	9.1
悪性腫瘍患者 (全)	48	11.5 — 0.8	5.6
癌患者 (全)	40	11.5 — 1.3	5.2
(男)	14	11.5 — 1.9	6.8
(女)	26	10.0 — 1.3	4.4
子宮癌	13	7.6 — 1.3	4.5
乳癌	4	6.1 — 1.8	3.4
胃癌	6	11.5 — 2.1	6.4

第 2 表 非腫瘍患者

年齢	性	病名	17-KS mg/day
40	♀	肺 浸 潤	7.6
26	♂	肺 浸 潤	3.4
30	♂	肺 結 核	12.2
43	♀	胆 石 症	5.8
50	♀	胆 石 症	4.9
65	♂	胃 潰 瘍	4.2
60	♀	胃 潰 瘍	2.8
31	♂	潰瘍性大腸炎	12.9
24	♂	慢性虫垂炎	8.7
53	♂	肝硬変症 (兼微毒)	5.8
24	♂	敗血症	10.6
17	♀	脳下垂体機能不全症	4.2
18	♀	気管枝喘息	2.5
54	♂	重症筋無力症	9.1

考察: 被検者数は充分とはいえぬまでも, 先の成績より判断すれば, 癌患者尿中の 17-KS 量は, 健康者に比し減少の傾向を有することは明かである。減少の原因としては, 次の如きものが考えられる。1) 健康者と癌患者との年令的差異。2) 治療による体内器官の影響。3) 悪液質及び癌転移による体内器官の影響。4) 体内器官の機能低下。5) 17-KS 産生抑制物質。6) Zimmermann 反応抑制物質。

(1) は今回の成績では, 健康者年令平均 37 歳, 癌患者 52 歳であり, 今後癌年令の健康者についての成績を集録して確かめたい。

(2) については, Nitromin, Ra による体内器官の機能低下は考慮すべき問題で, 今後更に動物実験により成績を纏めたいと思っている。参考までに今回の成績中 Ra 及び Nitromin 使用の者及び未使用の者につき平均値を見れば, 前者は 5.4 mg/day, 後者は 5.6 mg/day となり, 差は認められない。

(3) の (4) に関しては, 癌患者における Tiselius 及び Cephalin Cholesterin 反応の変化が, 当研究室から発表されているが, これらとの関連性を追求したいと思っている。なお被検者の一例に肝臓癌で 1.9 mg/day を示しているのは, 年令 39 歳の男子でも有り, 肝機能障害による減少と考えてもよいのではなかろうか。

(3) (4) (5) についても諸説は有るが、われわれの研究室では確証を得ていない。

結論： 今回の成績により、癌患者及び悪性腫瘍患者尿において、17-KS の減少傾向をやや明らかにし得たが、今後更に症例を追加し、治療経過による推移も観察し、また動物実験よりその原因を確かめたいと思っている。また尿中 17-KS が癌患者の診断、予後推定に、少しでも役立てば幸である。

12. 悪性腫瘍患者尿中の 17-Ketosteroid 減少性物質について

山本 結三 (北大中川内科)

On the 17-Ketosteroid Lowering Substance in Urine of Patients with Malignant Tumors. KOZO YAMAMOTO

悪性腫瘍の生体内増殖過程において、その組織より何等かの毒性物質が産出され、いわゆる悪液質を起すものであろうことは容易に想像される所であり、これに関しては癌腫毒として幾多の報告があり、中原氏もトキソホルモンをもって説明している。

当教室においても、多年中川教授指導の下に癌腫毒及び癌悪液質に関する研究が進められ、現在に至るまでに悪性腫瘍患者尿中よりすでに各種の毒性物質が確認されている。

さて、悪性腫瘍と副腎機能に関しては多数の研究報告がなされ、最近 Begg 等は癌腫瘍動物の副腎は機能低下の像を呈するといひ、また Dalton 等は末期の腫瘍疾患に特有な悪液質症状のあるものは、急性あるいは慢性的副腎機能不全に原因しているらしいと述べている。もしもこの副腎機能不全状態が、いわゆる癌腫毒のために起るとするならば、最終代謝産物たる尿中にも副腎機能を障碍する毒性物質が存するであろうとの想定に基き、副腎皮質機能を窺う一つの指標として尿中 17-Ketosteroid (以下 17-KS と略す) 排泄量を測定した。

実験方法は、当教室で用いられている安息香酸吸着法によって得た尿エキスを 100 cc 分を一回注射量とし、健康家兎の背部皮下に注射し、24 時間尿を採取して、Zimmermann の m-Dinitrobenzen 反応を利用した三宅・扇谷氏の方法により尿中 17-KS 排泄量を測定した。

実験成績は、20 例の癌及び 2 例の肉腫患者尿エキスを注射すると、全例共に注射後元氣喪失し食慾不振となり 1 日後には 17-KS 排泄量は著明に減少し、その低下率は最高 83%、最低 49%、平均 66% 前後であった。しかし 3 日目頃からやや元氣恢復し食慾も次第に旺盛となり、この一般状態の改善と平行して 17-KS 排泄量も次第に増加し、大体 7 日目には注射前値に復帰した。また、低下率の高度な 4 例は一般状態重篤で元氣全く喪失し、食慾不振並に体重減少はなほだしく注射後 2 乃至 6 日で遂に死亡した。5 例の白血病患者尿エキスを注射すると、全例共に 17-KS 排泄量著明に減少し、その低下率は最高 65%、最低 50%、平均 58% 位であつて、悪性腫瘍患者尿エキスを注射の場合とはほぼ同様の傾向が見られた。対照として 6 例の健康者尿エキスを注射の場合には、17-KS 排泄量の減少ははなほ軽度で、低下率の平均は 21% を

示した。20 例の非悪性腫瘍患者尿エキスでは、肺壞疽、重症肺結核、急性肝萎縮症などの場合に、低下率はやや高値を示したが、他は一般に低下率は軽度で、大抵 40% 内外であった。また、家兎の全身状態の犯され方も一般に軽度であった。

以上の結果から、余は悪性腫瘍患者尿中に 17-KS 減少性物質の存在を確認したのであるが、該物質の物理化学的性状を追求したところ、1) 100°C 30 分の加熱試験では作用は破壊されない。2) 48 時間流水中での透析試験では非透析性。3) pH をそれぞれ 1.2, 12.5 としての耐酸、耐アルカリ試験では、酸に対しては抵抗強くアルカリに対しては抵抗がやや弱いようである。4) アルコール・エーテル等量混和液を加えた抵抗試験では、アルコール・エーテルに不溶である。5) 室温 30 日間の乾燥保存試験では作用は減弱しない。6) 距離 10 cm 30 分間の紫外線照射には抵抗が強いようである。7) レントゲン線照射は 1200 r を用いたが、これでは作用が破壊される。

以上の成績を総括すると、1) 悪性腫瘍患者尿は家兎 17-KS 排泄量を著明に減少させる作用を有する。2) 白血病患者尿も同様の作用を呈するようである。3) しかし、健康者尿及び一部例外を除いて対照患者尿においては、排泄量の低下は軽度である。4) 悪性腫瘍患者尿中に含まれる 17-KS 減少性物質の物理化学的性状は、耐熱性、非透析性で、酸には強くアルカリにはやや弱く、アルコール・エーテルには不溶であり、30 日間の乾燥保存に耐え、紫外線照射には抵抗が強いが、レントゲン線照射では作用が破壊される。(文部省科学研究費による)

附 議

佐藤八郎： 私共は悪性腫瘍患者 16 例と良性腫瘍患者 2 例につき尿中 17-KS をはかった結果前者は全例とも正常値より低く、後者は正常値の範囲内にあった。また治療経過による 17-KS の消長をみるに 5 例の悪性腫瘍では術後の軽度の増加を示し約 10 日で術前値に復した。Nitromin 注射 2 例は注射当日増加するが 4, 5 日で注射前に復した。良性腫瘍 2 例では術後の上昇はより高度で 11 日目もお術前値に復さなかった。かくの如く悪性腫瘍の 17-KS 排泄量は低値を示ししかも手術侵襲に対する反応態度も良性腫瘍例と幾分相違しているが、先に 6 番で述べた癌毒素の副腎皮質に及ぼす態度と相俟って興味ある所見と思う。

13. ABO 式血液型物質より見た癌高級成分

正宗 一 (東北大学医化学教室)

High-molecular Components of Cancer viewed from Blood Group Substances of ABO Type

HAJIME MASAMUNE

(Medico-chemical Institute, Tohoku University, Sendai)

Regarding the structure of blood group substances of ABO type referred to below as "group substances") we (1) have expressed following opinions: a) group substances are found among glucidamins (I class), among carbohydrates conjugated with a polypeptide constituting a minor part of the molecule (II class)

and among the compound phospholipides containing amino acids and sugars (III class). b) Any of the group substances contains at least one of the hexosamines and galactose as sugar components. c) An A and a B substance, belonging to one and the same class and obtainable from the same source, have similar compositions, whereas the former is dextrorotatory or less levorotatory than the latter. d) The reducing end of the polysaccharide combines the polypeptide through an α -N-glucoside link in Group A substances and through a β -N-glucoside link in Group B substances.

Judging from its structural formula (Yosizawa (2)), the carbohydrate in the Group A substance from pig mucus takes the form of a coil. A lefthanded coil (with the broad surfaces of hexose units lying at about right angles to the axis) must be assumed here, because the peptide chain with fixed α -N-glycosidically at one end can make a close lateral attachment to the first ring beginning with the reducing end of the carbohydrates, bestowing a regular and rigid internal structure to the coil. The other cut end is left bare to combine α -agglutinin. If the material were a Group B substance, the coiling would be right-handed in order that the first ring may be shielded with the peptide thread. In general, the surfaces developing the group reaction in a pair of A and B substance are conceived to correspond to the right and wrong sides of the same hexose units forming the final ring in either coil.

From gastric cancers from Group A persons and those from Group B persons, we have separated group-active amino acid-polysaccharide complexes. They were similar to each other in chemical analysis and also resembled the corresponding group substances from the human gastric mucosa in the same respect, but were much less group-potent and had equal rotations (3). Furthermore the partial antigens A_1 and A_2 in the cancer A substance were extremely feeble in comparison with those in the mucosa A substance. These distinctive features of cancer group substances supports our claim (3) that they are in a biologically immature state or of low differentiation. All of these peculiarities of cancer group substances may be readily explained, if their carbohydrate moiety is bound with the peptide moiety by the Schiff base union in both the Group A and Group B substances. Under the present postulate, no discrepancy of rotation can occur between a pair of group substances. Next, the peptide thread can attach to the carbohydrate only at a distance from that link so that the carbohydrate coil is distorted, relaxing the coil and changing the bare cut end irregularly uneven, i.e., ill adaptable to the agglutinin concerned. The result is the weakening of the group activity and loss of such elaborate partial antigens as are characteristic to human. The actual presence of the Schiff base union was demonstrated, I am inclined to believe, by the ultraviolet spectrum of the substances, exhibiting an absorption band near 2600 \AA which is common to aliphatic Schiff bases. The number of hydrogen bonds between the peptide and carbohydrate part and within

the latter must be diminished by the occurrence of Schiff base which signifies higher free energy content of the group substance in cancer than the corresponding substance in the corresponding normal tissue.

In continuation of the work, we prepared an anti-stomach cancer and an anti-stomach mucosa rabbit sera and absorbed them with the mucosa and cancer group-substances respectively. The antibody of the cancer group substances (the precipitins) could be entirely absorbed by the mucosa group substances, but the reverse was not realized. This can be also ascribed to the disappearance of fine specific surface structures of the cancer substances. The same relationship was discovered to exist also between the specific lipid antigen of the cancer and the mucosa and also between the ribonucleic acid of the two tissues. It is likely that most, if not all, of high-molecular components of cancer are immature as its group substance is.

References: 1. Read before the 2nd General Meeting of the Japanese Union of Physiological Sciences, Tokyo, Nov. 10, 1952. 2. Yosizawa, Tohoku J. Exp. Med., **51**, 51 (1949); **52**, 111, 145 and 151 (1950); **54**, 115 and 129 (1951); **55**, 35 (1951). 3. Oh-Uti, *ibid.*, **51**, 297 (1949). (文部省科学研究費による)

14. 腫瘍をもつた動物の遊離アミノ酸の分布について

荒木正哉, 陳 震東, 簗和田潤, 岡田 尚 (京都府立医科大学病理学教室)

On the Distribution of Free Amino Acids in Tumor-bearing Animals.

MASAYA ARAKI, SHINTO CHIN, JUN MINOWADA, HISASHI OKADA

(Department of Pathology, Kyoto Prefectural University of Medicine)

Living body receives extraordinary influences through the malignant tumor development, and so the study on the protein- and amino acid-metabolism in tumor bearing animal is very interesting and important.

Differences in the distribution of the free amino acids of normal and tumor-bearing rats were studied. As the materials, we used liver, kidney, spleen and small intestine of the rat bearing subcutaneous nodular Yoshida-sarcoma, transplanted 3 week before and without metastasis. As controls, we used liver, kidney, spleen and small intestine of normal rat. Two-dimensional paper chromatography was used as in our previous reports.

Experimental results:

1) Liver. a) In normal rat; glycine, alanine, valine, leucine, isoleucine, serine, cystine, taurine, tyrosine, lysine, glutamine, proline, aspartic acid, glutamic acid, hydroxyglutamic acid, glutathione and so-called "under-glutamic acid" were found.

b) In tumor bearing rat; All of above mentioned amino acids were found. Enlargement of spot-areas and increase of color intensities of all amino acids were recognized, and so the increase of each amino acid was recognized, but glutathione decreased. In addition to the above mentioned amino acids alanine, phenylalanine,

methionine and arginine appeared.

2) Kidney. a) In normal rat; glycine, alanine, leucine, isoleucine, serine, cystine, taurine, glutamine, aspartic acid, glutamic acid, so-called "under-glutamic acid", and glutathione were found, but glutathione was detected in trace.

b) In tumor-bearing rat; Arginine and all of the above mentioned amino acids detected in normal one were found. But glutathione was not detected. Grade of increase of each amino acid content was generally lower, but cystine was remarkably higher.

3) Spleen. a) In normal rat; Distribution of free amino acids was relatively little, but glycine, alanine, glutamine, taurine, aspartic acid, glutamic acid, cystine, glutathione and so-called "under-glutamic acid" were detectable.

b) In tumor-bearing rat; Increase of free amino acids content was remarkable, especially alanine, taurine and glycine, and valine, leucine, isoleucine and serine were remarkably increased. Besides, proline and tyrosine were found.

4) Small intestine. a) In normal rat; Glycine, alanine, serine, glutamine, cystine, taurine, aspartic acid, glutamic acid, glutathione and so-called "under-glutamic acid" were found, and leucine, isoleucine and valine were detected in traces.

b) In tumor-bearing rat; All of the above mentioned amino acids increased, especially leucine, isoleucine and taurine, and then tyrosine appeared.

Summary and Discussion: In the distribution of free amino acids of living body the differences among organs were recognized as described in this paper. There is the peculiar distribution of free amino acids in each organ. In comparing the tumor bearing animal with normal one, free amino acids contents increase generally, especially in the liver which is energetic in protein-synthesis. It is supposed that in the tumorbearing animals free amino acids contents increase because of decrease of proteosynthetic activity. For instance, Klein (Z. f. Krebsforsch., 37, 323, 1932) remarked a decrease of protein-combined arginine content corresponding to the increase of free arginine content in the muscle of tumor-bearing animal.

The increase of arginine, methionine and others, and supposed decrease of protein combined-arginine, methionine, etc., are notable. The influences on the living body from the decreases of these protein-combined arginine, methionine, etc., and from the decrease of glutathione, which is related intimately with oxidation and reduction in organism, give us some interesting suggestion as to the disturbances in living body under the stress of tumor bearing.

15. 腹水腫瘍（吉田肉腫，武田肉腫）の糖代謝について

山田 功，納谷文男，古賀 昭

On the Metabolism of Glycogen of the Ascites Tumors (Yoshida sarcoma and Takeda Sarcoma).

ISAO YAMADA, FUMIO NAYA, AKIRA KOGA.

(Pathological Department, Hokkaido University, Sapporo)

Yoshida and Takeda sarcoma cells which were stained by Hotchkiss' method (periodic-Schiff's reagent staining) are classified as follows, according to the amount of their glycogen granules: the negative, weak-, average-, and strong-positive. Besides, as irregular types, there are granules and stabs mixed type, polynuclear type, discharging type and leucoplaque type.

Takeda sarcoma is a little different from Yoshida sarcoma in the amount of glycogen and the arrangement of its granules. In general the amount of glycogen of Takeda sarcoma is less than Yoshida sarcoma and the arrangement of its granules are very irregular.

Takeda sarcoma in comparison with Yoshida sarcoma by the glycogen staining.

	Yoshida sarcoma	Takeda sarcoma
1. Positivity	high	weak
2. Edge of cell	smooth	rugged, frequently granules are projected out
3. Arrangement	regular	irregular
4. Granules	much	little
5. Stab-like granules	many	few
6. Projection type	rare	many
7. Leucoplaque type	few	many

Glycogen amount at the progress and regress of inoculated tumor cells.

The glycogen granules of Yoshida sarcoma cells increase very intensely in one hour after the inoculation of the tumor, and the percentage of strong positive rises to 40-70%. Two hours later it shows 70-85%. From about 24 hours the glycogen granules decrease strongly. On the other hand the negative cells decrease at first and increase after 24 hours. The degenerative vacuoles which are presented with Giemsa stain at the first stage after the tumor implantation are not stained with Sudan III, but the same place is stained with Hotchkiss' method.

The negative and weak positive rise to 80-90%, while the strong positive falls to 0-10%, when tumor cells multiply actively. It is considered that the glycogen which is the source of the energy for the proliferation of tumor cells is extremely expended at this stage. In most dividing cells the glycogen granules can not be found.

In Yamashita strain and its hybrid rats which almost all die of inoculated tumor, glycogen granules increase at end stage, and at the same time the fat

droplets increase somewhat. In Wistar-Takeda strain which heal almost spontaneously after a certain growing of implanted tumor, glycogen granules increase in the healing stage. At the stage of the healing of tumor the average and strong positive become beyond 80%, these glycogen granules also coincide with the degenerative vacuoles by Giemsa staining. In Takeda sarcoma cells glycogen granules increase also within 24 hours after the inoculation of the tumor, but less than in Yoshida sarcoma cells. At the second stage the glycogen granules almost disappear. At the last stage the glycogen granules of tumor cells in rats which die of the growing tumor increase a little more. Degenerative vacuoles which are present at this stage are stained with Sudan III, but negative with glycogen staining. In Wistar-Takeda strain rats and mice which heal spontaneously after a period of tumor growth, glycogen granules of tumor cells increase near the time of the healing of tumor, and at the same time the fat droplets also increase.

Changes of glycogen amount by the injection of several chemicals.

When the tumor cells were weakly injured with 5-20 mg. of iso-nicotinic acid hydrazid, streptomycin, or strongly injured with 0.5 mg. of nitroimin and other chemicals, glycogen granules of the tumor cells increase 1-3 hours later. This increase occurs before the morphological changes of tumor cells, so the lowering of cellular vitality can be measured by this method. If anti-Yoshida sarcoma sera were injected in rats, the increase of glycogen granules of tumor cells is very intense. And by repeated injections of sera the increase of glycogen granules continues until the healing is completed. But in vitro the rise of the glycogen granules of tumor cells does not occur in proportion to injury of tumor.

When 0.5-2.0 cc of 5-20% glucose were injected in abdominal cavity of rats with tumor cells, the glycogen granules of tumor cells increase obviously, but with little variation according to the doses. With 0.5-2.0 cc of 1-8% arginic acid sodium, they do not increase. When 0.15-0.2 units of insulin were injected subcutaneously, glycogen decreases within 1-3 hours according to the lowering of blood sugar. On the contrary 0.5-0.7 cc of 10000 x adrenalin solutions were injected; glycogen increases for a time.

Summarized the facts described above, when tumor cells proliferate and actively increase and their vitality is intense, glycogen granules in cells decrease. When tumor cells were injured by chemicals or immunized sera, even if its injury was slight, glycogen granules increase before the cells fall in resting condition or degenerate. Namely, glycogen of tumor cells increases by the slight, delicate lowering of the vitality of cells. In cells after death or several hours in vitro, glycogen granules are hardly present in spite of the existence of degenerative vacuoles. On the other hand it is recognized, by the injection of glucose, insulin or adrenalin, that glycogen of tumor cells increases according to the amount of saccharide in the medium. Therefore, it can be said that the rise and fall of

glycogen metabolism in the tumor cells varies according to the vitality of the cell itself and saccharide content of medium. It is determined by the correlation of these two factors. (文部省科学研究費による)

16. 肝癌生成過程における白鼠の Uricase

森 和雄 (昭和医大, 医動物)

Uricase Studies of Rats in the Course of Liver Cancer Production.

KAZUO MORI

p-Dimethylamino azobenzene (Butter yellow) による実験的肝癌生成過程における Uricase 活性度の変化を追跡した。木下法に従い, Butter yellow 白米食で白鼠を 120 日間飼育した後, 飼料を正常白米食に切りかえ, 2~3 週を経て実験に供した。動物は出血死せしめ, その肝を病変に従って肉眼的正常, 表面不平滑, 輪状肝硬変, 胆管増殖部並に肝癌の 5 段階に分け, その各々の Uricase 活性度を測定した。

肝組織を正確に 1g とり, 乳鉢で充分磨碎後, 硼酸緩衝液 (pH 8.5) 10 cc を加えて 3000 回転 5 分間遠沈し, その上清を酵素液として用いた。尿酸 0.4 mg を含む 22 cc の硼酸緩衝液に, 0.5 cc の酵素液を加え, 更にトルオール 0.5 cc を添加し, 37°C に保存すること 6 時間を経て, 液中の尿酸量を Benedict の直接法によって呈色, 光電光度計を用いて比色定量した。

実験結果を表に示した。すなわち正常白鼠肝 (対照) の尿酸消費量は平均 0.318 mg (0.240~0.393 mg) を示したが, これを 100 とした際の, 実験動物の Uricase 活性度は, その病変に応じてかなりの高低を示していることがわかる。発癌に先立つ初期の病変を示す肝では Uricase 活性度は正常肝のそれを遙かに上まわっているが, 硬変の進行につれてこの peak から漸減してくる傾向にある。しかし肝癌の Uricase は, その活性度が著しく低く正常肝の場合 1/5 の程度を示すに過ぎない。胆管増殖部では正常肝の 2/3 を示した。更に実験的肝癌抑制物質である牛肝粉 10% 添加飼料を与えた動物の Uricase は, 正常肝よりやや高い活性度であった。肝癌生成過程におけるこのような Uricase 活性度の消長は, カタラーゼとほとんど同様な

肝 所 見	実験例数	37°C, 6 時間で消費された尿酸量 mg	Uricase 活性度
正 常 (対 照)	15	0.318 (0.240~0.393)	100.0
肉 眼 的 正 常	28	0.402 (0.356~0.432)	126.5
表 面 不 平 滑	19	0.359 (0.260~0.427)	113.0
輪 状 肝 硬 変	32	0.310 (0.227~0.398)	107.0
胆 管 増 殖 部	18	0.204 (0.041~0.289)	64.3
癌	13	0.066 (0~0.157)	20.8
肝 粉 飼 与	14	0.338 (0.268~0.422)	106.2

傾向を示す点で注目に値する (痛, 43 巻, 83 頁並に 431 頁, 1952 参照)。

(文部省科学研究費による)

17. 癌患者血清蛋白について (第3報)

山口 寿, 麻野正直, 市原 玄, 西本 実, 田中勇一, 鵜田吉房, 塩村和夫,

楠本五郎, 寺下裕治 (大阪大学微生物病研究所附属病院内科)

On Serum Protein in Cancer Patients.

HISASHI YAMAGUCHI, MASANAO ASANO, GEN ICHIHARA, MINORU
NISHIMOTO, YUICHI TANAKA, YOSHIFUSA TOKITA, KAZUO
SHIOMURA, GORO KUSUMOTO, NARAJI TERASHITA

われわれはすでに第 10 回並に第 11 回日本癌学会において癌患者の血清蛋白について、その総蛋白量並に Tiselius 電気泳動法による蛋白分層像及びこれが Radium 治療による変化を追究し、赤血球沈降反応並に Cephalin-cholesterol 絮状反応, Thymol 絮状並に潤濁反応との関係について述べたが、更にその血液像の変化を追加し、今回は症例を 182 例となし、ここにその成績を第 3 報として報告する。

実験の対照としたのは前回同様で当科において Radium 治療を施行した子宮癌、喉頭癌、その他の少数の舌癌、皮膚癌等の表在性癌であり、その多くはすでに手術適応期を逸したる者あるいは術後再発性のものである。

実験方法も先述同様、入院または外来において Radium 療法を開始する直前及び一定量の Radium 照射を終了した直後の癌患者血清について総蛋白量、電気泳動法により蛋白分層像を観察し、それぞれの場合における血液像、赤血球沈降反応及び Cephalin-cholesterol 絮状反応, Thymol 絮状並に潤濁反応を併試した。

血清総蛋白量については従来より幾多の報告があり、一般にはその減少の傾向を認めている。われわれの行った 182 例については平均値 7.6 g/dl であり、Radium 照射によりこれら総蛋白量は増減相半ばするも平均値においてやや減少し 7.3 g/dl を示している。

血清蛋白分層については Albumin は 49.7% を示し、Radium 照射によって更に 47.9% と減少し、Globulin は 50.3%, 照射後は 52.1% と更に増加した。この結果蛋白商は 0.97, 照射後には 0.92 と低下している。Globulin 分層中著明な差のあるのは γ -Globulin であり、Globulin の増加は主としてこれの増加によることが明かである。この傾向はあらゆる癌種において同様に認められ、Albumin に対する比率を取れば A/G と共に A/ γ -G の変動が著明である。しかも全身状態悪化し入院時より一年以内に死亡せる患者の蛋白分層には Albumin の顕著なる減少 (平均値 41.5%) と Globulin の多大なる増加 (58.5%), A/G (0.71), A/ γ -G (1.31) の明らかなる変動は予後判定上の一つの指標として臨床方面への応用の可能性が考えら

第1表 Tiselius 電気泳動法による癌患者血清蛋白

	例数	T.P (g/dl)	AL (%)	GL	α -G	β -G	γ -G	A/G	A/ α -G	A/ β -G	A/ γ -G
Ra 照射前	182	7.6	49.7	50.3	8.9	14.0	27.4	0.97	5.59	3.55	1.81
Ra 照射後	168	7.3	47.9	52.1	9.2	14.4	28.5	0.92	5.21	3.33	1.68
死亡患者	22	6.8	41.5	58.5	10.4	16.3	31.8	0.71	3.99	2.55	1.31

れる程である。(第1表参照)

次に Holl, Bock, Geocke 等の Radium 照射による血液像の変化, Hauenstein, Kolde, Geocke, Simons 等によるそれが赤血球並に血色素量に及ぶ影響について報告があるが, われわれの行った 367 例の成績では赤血球数 354 万を示し, Radium 照射により漸次軽度の減少傾向を示す。血色素量及び色素係数は前者 62.1%, 後者は 0.89% で Radium 照射による著明な変化は認められない。白血球数については従来の報告はほとんど軽度の増加を認めているがわれわれの例においては 6233 で Radium 照射により漸次に減少し, 大量照射によって著明な白血球減少症を呈した。(第2表参照)

第2表 癌患者の血液像

			赤血球数 (万)	血色素量 (%)	色素係数	白血球数	赤沈値 (中等価)
Ra 照射 前		癌患者	354	62.1	0.89	6233	39.6
		子宮癌患者	347	61.0	0.87	6374	44.5
		その他の癌患者	363	63.1	0.88	6107	34.1
Ra 照射 後	3000 mg/st 照射時	癌患者	358	68.1	0.97	6240	50.4
		子宮癌患者	335	67.4	0.96	6288	46.6
		その他の癌患者	359	69.4	0.99	6250	54.0
	6000 mg/st 照射時	癌患者	349	63.4	0.93	5560	53.8
		子宮癌患者	343	60.0	0.88	5684	52.5
		その他の癌患者	358	68.3	0.98	5372	55.8
	12000 mg/st 症射時	癌患者	326	61.4	0.96	5522	59.4
		子宮癌患者	329	60.6	0.95	5137	55.8
		その他の癌患者	322	62.7	0.98	6223	67.1

白血球百分率においては好酸球は Radium 照射による影響及び予後, 経過の良否にかかわらず特定の変化を認めない。好中球では桿状核 11.8%, 分葉核 53.8% で明らかな左方推移を示し, 照射により軽度の桿状核の増加及び骨髓球の出現を来した。淋巴球は 24.5% を示し, 照射により漸次に減少し Radium 照射の影響が最も強く現われるもののように見受けられる。単球は照射によりやや増加の傾向を示している。(第3表参照)

赤血球沈降反応においても癌患者にては平均値 39.6 で多く亢進状態にあり, Radium 治療によって更に増加するが, Albumin の減少, Globulin ことに γ -Globulin の増加の著明な

第3表 癌患者の白血球百分率

			好塩基球	好酸球	好 中 好			リンパ球	単 球	形質球
					骨髓球	後骨髓球	桿状核分葉核			
Ra 照射前		癌 患 者		5.7			11.8	53.8	24.5	4.2
		子 宮 癌 患 者		6.5			10.6	54.2	24.2	4.5
		その他の癌患者		4.9			13.1	53.3	25.0	3.7
Ra 照射時	3000 mg/st	癌 患 者		4.69	0.07	0.1	12.34	57.37	19.23	6.2
		子 宮 癌 患 者		5.9			12.4	55.5	20.1	6.1
		その他の癌患者		3.5	0.1	0.2	12.3	59.1	18.4	6.4
照 射	6000 mg/st	癌 患 者		5.0			12.2	58.2	17.2	7.4
		子 宮 癌 患 者		5.7			11.8	56.9	17.2	8.4
		その他の癌患者		3.8			12.8	60.2	17.3	5.9
後 射	12000 mg/st	癌 患 者		5.0	0.01	0.05	13.61	57.22	18.2	5.91
		子 宮 癌 患 者		5.9	0.05	0.15	14.3	57.8	15.3	6.5
		その他の癌患者		3.8			12.7	57.5	19.6	6.3

ものに赤血球沈降反応の異常亢進を認める。(第2表参照)

肝臓の蛋白代謝機能検査としての **Cephalin-cholesterol** 絮状反応はわれわれの第1並に第2報告と同様な成績を示し, **Thymol** 絮状並に濁濁反応においても同様であり, 肝機能障碍の存在するものもあることを示す。

以上これを要約すると, 1. 癌患者における血清総蛋白量は健康人との差異を認めない。

2. 血清蛋白分層の移動は主として **Albumin** と γ -Globulin においてこれを認め **Albumin** の減少, γ -Globulin の増加が著明である。すなわち **A/G**, **A/ γ -G** は著しく低値である。

3. 入院時より一年以内に死亡せる患者の血清蛋白分層より, γ -Globulin の著増, **A/G**, **A/ γ -G** の変動は予後判定上の一つの指標として臨床方面への応用の可能性が考えられる程である。

4. 血液像には著変はないが, 白血球の減少ことにリンパ球が **Radium** 照射の影響が最も強いように見受けられる。

5. 赤血球沈降反応は亢進状態にあり, **Albumin** の減少, γ -Globulin の増加の著しいほど亢進する。

6. **Cephalin-cholesterol** 絮状反応, **Thymol** 絮状並に濁濁反応により, 癌疾患においては肝機能障碍の存在するものがあることが窺われる。

18. 肺癌患者喀痰の動物肝酵素に及ぼす作用

小菅高之, 名生 哲, 大本 勲 (北海道大学第二内科)

Effect of the Sputum from Patients with Lung Cancer on Liver Enzymes in Animals. TAKAYUKI KOSUGE, TETSU MYO, TSUTOMU OMOTO

わが教室では多年来癌腫毒に関する総合的研究を行い、幾多の業績を発表して来たが、その中で、中川・笠井等は癌患者尿中に動物の肝カタラーゼその他一連の肝酵素系にほぼ特異的に作用する物質の存在を証明し、また小菅等が悪性腫瘍患者の胸水・腹水中にも同様の因子を見出したことは、すでに報告した所である。さて、かかる因子は癌組織で生産されるであろうと推定することは難くないのであって、われわれは肺癌患者の喀痰中に同様の因子が存在するや否やを検するため、次に述べる方法により実験を行い、知見を得たので報告する。

肺癌その他の患者の喀痰を集め、約5倍量の蒸留水を加え、醋酸 \times 性とし、食塩添加後水浴中で加熱し、速かに濾過、その濾液を2乃至3昼夜透析し、加熱濃縮後、2倍量のアルコールを加え、生じた沈澱物を乾燥し、これを喀痰エキスとした。

実験動物は、飼糧その他生活条件を一定にした体重100g前後の岐阜系ラッテを用い、上述喀痰エキス150mg (これは喀痰量30cc乃至50ccに当る) を3ccの生理的食塩水に溶解し、腹腔内に注射、24時間後断頭失血死せしめ、肝カタラーゼ、アルギナーゼ、アルカリ・フォスファターゼ及びエステラーゼを、それぞれ過マンガン酸加里滴定法、Weber-Thomas-坂口法の当教室における変法、江口法及び茅島法により測定し、教室の規準によって陰陽の判定を行った。

剖検により肺癌と認めた患者8例において、カタラーゼ、アルギナーゼ、エステラーゼでは減少が、アルカリ・フォスファターゼでは増加が見られた。一方対照例中肺結核患者では、7例のすべてが陰性を示し、肺炎、気管枝拡張症の各1例においても同様の結果が見られ、また肺結核・肺壞疽の合併症2例でも陰性であった。しかるに肺壞疽例では、9例中約半数において悪性腫瘍例と同様に陽性を示した。

喀痰エキスの量的関係については、40mg以上で陽性を呈し、20mgでは作用を認めず、このことは陽性肺壞疽例でも同様であった。他方肺結核及び陰性肺壞疽例では300mgでも陰性を示した。

エキス注射後の時間的關係は肺癌例・陽性肺壞疽例とも注射後1日目で作用が現れ、2乃至3日目で最も著明となり、1週間後には総て正常値に復したのに反し、肺結核・陰性肺壞疽例では、全経過を通じてすべて陰性を示した。

該エキスの物理化学的性状は、Biuret 反応、Molisch 反応とも陽性を呈し、アルコール、エーテルに不溶、耐酸、耐熱、非透析性で、1200rのレ線照射、10cm30'の紫外線照射によって作用の減弱を来さない。また陽性を呈した肺壞疽エキスにおいても、その性状は現在まで

の処、肺癌のそれと異なる態度を見出す段階に達していない。

なお教室で行っている安息香酸吸着法により、患者の尿エキスを作製し、ラッテに注射し各酵素を同様に測定した処、肺癌では施行4例中3例において陽性を示したのに反し、対照例では9例に施行したが総て陰性であった。この中4例は喀痰エキス陽性の肺壞疽である。

以上われわれは、肺癌その他の患者の喀痰よりエキスを抽出し、これをラッテに注射することにより次の結果を得た。

1) 肺癌患者の喀痰中には、ラッテの肝カタラーゼ、アルギナーゼ、及びエステラーゼを減少せしめ、アルカリ・フォスファターゼを増加せしめる因子がある。

2) 該エキスは注射後2乃至3日目に最も著明な影響を示し、1週間後にはすべて正常に復する。

3) 陽性肺壞疽例喀痰中の因子と、肺癌のそれとは未だ分離の域に達していない。

4) 該因子は癌尿中の諸因子とほぼ性状を等しくするが、レ線によっても破壊されず、また喀痰エキスにて陽性を呈した肺壞疽患者の尿エキスが陰性を示したことから、両因子は同一のものとは断定し得ない。

II. 癌反応・免疫 Cancer Reaction, Immunity

19. 組織細胞特異水溶性物質に関する生物学的研究

就中胎盤水溶性物質の肝カタラーゼ減少作用について

松原正香, 村田友常, 百溪三郎, 加藤 博 (東大医学部冲中内科教室)

**Biological Studies on Water Soluble Specific Substance of Tissue Cells,
especially on Liver Catalase Depressing Action of Placental
Substance. MASAKA MATSUBARA, TOMOTSUNE
MURATA, SABURO MOMOTANI, HIROSHI KATO**

先に松原は酸性加温抽出により癌組織から水溶性物質を抽出、皮内反応により癌を早期にかつ、短時間内に診断しうることを報告した。松原、村田はその有効因子は多糖類であつて、抽出物質中存在するポリペプチドには特異な作用はないが多糖類の特異作用を増強する作用のあることを報告したが松原、村田、友田等はその後の精細なる研究によりこの事実を三度確認した。

次に癌患者、担癌動物の肝カタラーゼが減少していることはグリーンシュタイン始め幾多先人の報告があるが、グリーンシュタインは腫瘍エキス中に肝カタラーゼを減少させる物質を発見し得なかつた。しかるに松原が昭和21年、癌反応を報告してから2年後、癌研中原・福岡氏等は松原とほとんど同様の抽出法で得た癌組織水溶性物質中に動物肝カタラーゼを減少させ [GANN, Vol. 44, 1953]

る物質を確認，その有効因子はポリペプチド，またはそれに伴った物質なることを発表，トキソホルモンと名付け，先人が遂に成功しなかった癌に特異の肝カタラーゼ減少因子を取出すことに成功した。その際，中原氏等は胎盤組織中には存在しないと述べておられるが松原，百没，加藤等は癌，胎盤，その他組織の水溶性物質について系統的生物学的研究途上興味ある新知見を得たのでそれについて報告する。抽出は従前の方法に多少の改変を加えて行った。

第1 マウス肝カタラーゼに対する作用。

〔使用動物〕。成熟健康マウスとしては雌雄の別なく体重 15 g 前後のもの。腫瘍移植マウスとしてはヒノソウ癌移植，2~3 週間経過したもの。妊娠マウスとしては体重 40 g 前後のものをを用い，一定餌料を与えた。

〔肝カタラーゼ測定法〕としては過マンガン酸カリ滴定法を用い，オイラー・ジョセフソンの方法に準じて，生肝カタラーゼ活性度を求めた。

* 註 われわれの実験において始め測定方法は服部静夫の方法に従ったが，計算式の取投方法が一般のものと異なっていたので，本稿においては学会発表時の値も 25 倍して生肝カタラーゼ活性度をあらわした。

実験(1) 12月より1月の正常マウス18匹の肝カタラーゼ活性度は平均 1.0，腫瘍移植マウス8匹のそれは平均 7.5，推計学上 1% 以下の危険率で幾多先人の示せる如く，その減少を確認した。次に胎盤抽出物質 25 mg を生理的食塩水にとかし，健康成熟マウスの腹腔内に注入，24 時間後に肝カタラーゼ活性度を求めた所，12 例平均 7.0 を示し，担癌マウスのそれと同程度の低値を示した。

実験(2) 胎盤抽出物質腹腔内注入後の測定時間をかえ，12時間後に行うと正常マウスと差なく，40 時間後に行うと推計学上 40% 以下の危険率を犯せばむしろ，その上昇傾向を認め，この肝カタラーゼ減少作用は一過性であると共に測定時間としては 24 時間後が最適なることを知った。次に注入量を 15 mg とすると，これまた正常マウスとの間に差異なく，25 mg が有効量として最低に近いことを知った。

実験(3) 妊娠末期マウス8匹の肝カタラーゼ活性度は平均 26.8 を示し，正常マウスとの間にほとんど差異がなかった。次に妊娠マウス5匹に胎盤抽出物質それぞれ 40 mg を注入すると平均 6.0 を示し，担癌マウスのそれに匹敵した。しかしてその減少力は正常マウスでは 1 g 当り 1.6 mg 要するに対し，妊娠マウスでは 1 g 当り 1 mg で充分であった。

実験(4) 作用機転に関して(その1)

まず管内実験として，得られた 1000 倍酵素液 80 cc を 2 分し，一方を対照とし，他方に胎盤抽出物質 20 mg を加え，それらを 0°C に 30 分放置，更に 37°C 水浴上に 30 分放置し，その折々のカタラーゼ活性度を求めた所，2 例の正常マウス肝臓に行つて 2 例ともむしろ胎盤抽出物質を加えた方が高い値を示し，これよりその減少作用は直接作用でないことを知った。

実験(5) 作用機転に関して(その2)

トキソホルモンは鉄剤により抑制されるといわれるのでわれわれも中原氏と同じ割合に胎盤抽出物質 25 mg に対し、塩化第二鉄 20 mg を用いた。その前に塩化第二鉄 20 mg を生理的食塩水にとかし正常マウス腹腔内に注入すると 12 匹中 24 時間後まで生存し得たのはただの 1 匹であり、他は 4~5 時間で死亡、生存した 1 例の肝カタラーゼ活性度は 2.5 の低値を示した。しかるに塩化第二鉄溶液に胎盤抽出物質を加え、正常マウス腹腔内に注入せる 6 例は 6 例とも 24 時間後まで生存、その平均肝カタラーゼ活性度は正常に比し低い傾向はあったが正常マウスに胎盤抽出物質のみ注入したものに比し明かに高く、塩化第二鉄による抑制作用が認められた。

実験(6) 作用機転に関して(その3)

鉄剤投与法をかえ、経口的に小麦粉 300 g に塩化第二鉄 5 mg を加え、10 日間与えてもまた塩化第二鉄の抑制効果を認めた。

実験(7) 以上は 12 月より 1 月にかけての実験であるが、2 月に入り種々検索を行っていると、正常マウスの肝カタラーゼ活性度が 2 月中旬以降、12 月、1 月の値に比し増加してきたのに気づいた。この事実は推計学上 0.1% 以下の危険率で認められた。しかしその最大最小値の動きの中は大体同じである。以上の事実に気付くと共に

実験(8) として 3 月以後実験(1) で用いたのと同じ胎盤抽出物質で正常マウスに 25 mg 同様方法で注射、肝カタラーゼ活性度をみると 12 例で平均 37.8 を示し、これを 2 月下旬以降の正常マウス 14 例の平均活性度 45.0 に比すると 12 月、1 月頃に反し、肝カタラーゼ減少作用はようやく 10% 以下の危険率で認められるにすぎず、倍量の 50 mg 用いても同様であり、5 倍量の 125 mg を用いて始めて 5 例平均 32.3 を示し、5% 以下の危険率でその減少作用が認められるに過ぎなくなった。室温の変化によるのではないかと思い 1 週間氷室で餌育したマウスにつき試みたがやはり同様であり、室温の影響でないことが分った。

実験(9) そこで 3 月中の担癌マウスの肝カタラーゼ活性度を求めてみた。腫瘍は冬季のと同じ系統のものであり、その発育状況も大体同程度のものを選んだ。例数が少ないが実測し得た 3 例はいずれも冬季のものに比し高く、3 月頃の正常マウスの低値附近に匹敵している。すなわち全体として肝カタラーゼ活性度が増加してきていることがうかがえた。

実験(10) そこで妊娠マウスにつき、以上の関係を検索すると、正常マウスの肝カタラーゼ活性度が 2, 3 月に入り著明に増加してきているに反し、ほとんど変化せず、ただ以前低値を示していたような例が 2, 3 月以降なくなってきたのに気付かれるのみであった。しかして胎盤抽出物質を以前と同量の 40 mg 用いた所、その肝カタラーゼ活性度は対照に比し、明らかに減少した。すなわち妊娠という特殊状態におくと、胎盤抽出物質は明かに有効なることを実証した。しかしその減少度も冬季に比すれば高めであることを否めなかった。

次に本胎盤抽出物質を三塩化醋酸、アルコールをもって、ポリペプチド分、ポリサッカライド分、第三物質の3つに分けた所、大体三等分位に分れ、その何れに有効因子があるか試みつつあるが、現在の所ポリペプチド区分には存在しないようである。

また、胎盤以外にも存するのではないかと思ひ家兎腸より同様抽出方法により抽出、この物質につき試みつつあるが現在、有効因子はみつからない。

以上が肝カタラーゼに関しわれわれの得た大要であるが推計学上、1, 2 のぞき 5% 以下の危険率で有意義なることが確認されている。

第2 家兎血液像に及ぼす影響。

家兎は雄雌の別なく、体重 2 kg 前後のものを使用、採血用メランジュール・計算盤は同一のものをを用い、同一時間にそれぞれ3本のメランジュールで採血、一定回数振盪の後、赤血球はそれらの3滴目を3個数えて三等分する方法と、1本のメランジュールの3, 4, 5, 6, 7 滴目の5滴を数えて五等分する方法とを併用、白血球は5~10回数えてこれを平均してその値を求めた。実験は同一家兎につき数日の間隔で何も注入しないもの、2 cc の生理的食塩水のみ耳静脈より注入したもの及びそれに胎盤抽出物質 50 mg を溶かし注入したものの3種類行い、注入前2回、注入後は1, 2, 3, 4, 24 時間の5回測定、赤血球は注入前の 10% 以上の変動、白血球は 3000 以上の変動を目標に結果を分けると未処置のもの5例には何も限界外の変動なく、生理的食塩水を注入した場合、白血球において1例 2000 以上の増加を示した。胎盤抽出物質注入例では赤血球は5例中2例、10% 以上の減少、白血球は4例 3000 以上の増加をみた。

第3 血糖に対する影響。

家兎8匹に2 cc の生理的食塩水を耳静脈より注入したものを対照とし、その数日後同一家兎に胎盤抽出物質 50 mg を生理的食塩水に溶解、注入ハーゲドルン・ヤンゼン氏法で血糖値をみた。注入前は20分おき4回、注入後は30分おき3時間測定、注入前の値は最大 10 mg/dl 以下の変動しか示さなかつたのでこれを平均、これと注入後3時間以内の最高血糖値との間に、推計学上の考察を試みた所、胎盤抽出物質に 1% 以下の危険率で3時間以内に軽度血糖上昇作用のあることを見出した。

結論 生物学的作用に関して

〔A〕肝カタラーゼに関しては、

(1) 正常マウス、担癌マウス、またある程度妊娠マウスもその肝カタラーゼ活性度は季節的影響をうける傾向がみられること。

(2) 松原反応物質を含む胎盤抽出物質は肝カタラーゼ減少作用を有するも、ある程度季節的影響を被ること。

(3) その作用機転としては試験管内作用のようなものでなく、トキソホルモン同様鉄剤の影

響がみられること等があげられる。

〔B〕血液像に関しては、

(1) 胎盤抽出物質は個体により赤血球を 24 時間以内に 10% 以上減少せしめるものがある。

(2) 白血球に関しては生理的食塩水による白血球増加と比較し、より確実に白血球増加を起しうることが推計学上認められたこと。

〔C〕血糖に関しては推計学上 1% 以下の危険率で胎盤抽出物質の軽度血糖上昇作用がみられたことがあげられる。

最後に同僚石田は杉原反応について組織学的に研究し、そのアレルギー説を支持する如き成績を得て今回の日本消化機病学会に報告したことを附言する。

附 議

中原和郎：胎盤組織中にトキソホルモンがないというのは、生体内で肝カタラーゼを顕著に低下せしめることがない——すなわちそれ程の量がない——という意味で、化学的に全く存在しないということではない。Greenfield-Meister も示しているように少量は種々の正常組織にも存在するのである。ただ、生体内で意義があるのは癌のトキソホルモンの場合である。

妊娠動物で肝カタラーゼの顕著な減少が見られない事実は、胎盤も胎児組織も、問題になる程の量のトキソホルモンを生産するものでないことを確実に示している。

浅野 定：1) 表に示されている正常廿日鼠の肝の Katf の変動範囲が大き過ぎるように思う。私の実験結果はもっとせまい値を得ている。

2) 私も昨年の冬と夏とで廿日鼠及び大黒鼠について演者と逆に冬高く、夏低い結果を得て、その原因を追及して、それが飼料の差によること、なかでもその蛋白含量の差による事を知った。

20. 血清蛋白の熱凝固性について

平山千里, 服巻 清 (九大医学部第三内科)

Heat Coagulation of Serum Protein. TISATO HIRAYAMA, KIYOSHI HARAMAKI

正常者及び病患者血清から、コーン及びマツクミーキン氏法によって、各々の血清をアルブミン、 $\alpha\beta$ グロブリン、 γ グロブリンに分離した。すなわち 2 倍に稀釈した血清を硫酸アンモン濃度 1.39 M, pH 6.0, 0°C, 24 時間に保ち沈澱せる γ グロブリンを遠心分離、次にその上澄を 2.05 M, pH 6.0, 0°C, 24 時間放置し沈澱した $\alpha\beta$ グロブリンを遠心分離、更に上澄を 2.57 M, pH 4.8, 0°C, 24 時間放置し沈澱したアルブミンを遠心分離した。各沈澱は同濃度の硫酸アンモン液にて 2 回洗滌し、生理的食塩水に溶解後、セロファン袋に入れ生理的食塩水外液にて透析、外液が塩化バリウム液にて白濁せぬようになってその蛋白濃度をハウイ法によって定め、その後各分劃を稀釈またはハウロラウィッツ法により濃縮し 3% に調製した。血清の熱凝固性はフギンスの法によりその最低濃度を定量し、血清の熱混濁性は血清 1 容に 1/15 M 磷酸緩衝液 60 容を加え沸騰水にて 30 分間加熱しその混濁度をマクレーガン単位にてあらわした。

表 (1) は正常者血清から分離した各分劃についてみたもので下欄のフギンス法による熱凝固性ではアルブミンや $\alpha\beta$ グロブリンに比べて γ グロブリンは約 4 倍の熱凝固性をもっていることが判る。これはわれわれの熱混濁性についても同様のことがいえ、フギンス法と同じ pH 7.4 ではアルブミンや $\alpha\beta$ グロブリンは全く混濁しないにもかかわらず γ グロブリンは強く混濁している。しかし酸性領域になるとアルブミンが強く混濁してくる。分劃液を混合したものでは分劃液相互間に熱凝固性に対する促進または抑制効果は認められない。表 (2) は癌患者血清について観察したものであるが前者に比べて全ての分劃の熱凝固性または熱混濁性が低下している。熱混濁性において正常者と癌患者血清で最も差の認められるのはアルブミンでは pH 4.9, $\alpha\beta$ グロブリンでは pH 5.5, γ グロブリンでは pH 7.4 である。すなわち何れの分劃もその等電点の附近において最も熱凝固性の变化が明瞭にあらわれている。原血清についてみる

第 1 表 癌 患 者 血 清

	原 血 清		蛋白各分劃液 (3.00%)			分 劃 混 合 液 (3.00%)		
	6.74%	3.00%	アルブ ミン	$\alpha\beta$ グロ ブリン	γ グロ ブリン	アルブミン + $\alpha\beta$ グロブリン	アルブミン + γ グロブリン	$\alpha\beta$ グロブリン + γ グロブリン
I 熱混濁性(マクレ ーガン単位)								
pH 4.9 緩衝液	32.8	14.8	15.7	10.8	14.6	16.0	16.0	9.4
” 5.5 ”	31.0	12.4	16.3	2.4	14.0	7.8	13.6	9.4
” 6.1 ”	13.2	5.1	0	0	12.4	0.2	7.6	7.2
” 7.0 ”	3.8	1.9	0	0	11.0	0	4.0	3.4
” 7.4 ”	2.4	1.1	0	0	8.7	0	4.3	2.4
” 8.0 ”	0.2	0	0	0	6.7	0	1.7	0.4
生理的食塩水	4.2	3.4	10.4	0	7.2	2.8	6.0	5.3
II 熱凝固性 最低蛋白濃度 (G/dl)	1.88	1.80	2.00 以上	2.00 以上	0.66			

第 2 表 正 常 人 血 清

	原 血 清		蛋白各分劃液 (3.00%)			分 劃 混 合 液 (3.00%)		
	7.38%	3.00%	アルブ ミン	$\alpha\beta$ グロ ブリン	γ グロ ブリン	アルブミン + $\alpha\beta$ グロブリン	アルブミン + γ グロブリン	$\alpha\beta$ グロブリン + γ グロブリン
I 熱混濁性(マクレ ーガン単位)								
pH 4.9 緩衝液	47.2	19.2	21.6	9.6	14.0	16.4	16.4	11.2
” 5.5 ”	45.2	15.9	20.8	7.6	13.8	11.7	16.4	10.8
” 6.1 ”	16.8	5.5	2.2	2.4	12.7	1.2	12.0	8.7
” 7.0 ”	2.5	1.2	0	0	10.4	0	5.1	6.4
” 7.4 ”	1.2	0.6	0	0	10.0	0	5.0	5.8
” 8.0 ”	0.1	0	0	0	7.2	0	2.4	1.2
生理的食塩水	3.2	1.6	20.4	5.0	10.8	12.6	15.0	10.6
II 熱凝固性 最低蛋白濃度 (G/dl)	1.10	0.90	2.00	2.00	0.46			

と pH 5.5 か pH 4.9 で最も明瞭に区別でき、中性付近ではかえって癌患者血清がより強く熱混濁を起していることが注目される。次に臨床例について観察すると正常範囲（正常人 21 例から棄却限界法により決めたもの $\alpha=0.05$ ）はフギンス法では 1.33—1.65 Gm/dl、熱混濁性では pH 4.9 で 31.9—49.5 単位、pH 5.5 で 33.4—47.7 単位、pH 6.1 で 11.9—22.2 単位、pH 7.4 で 1.7—1.8 単位、pH 8.0 では 0.13—0.26 単位、生理的食塩水で 0.1—6.9 となる。癌患者血清が正常範囲から外れているのは pH 5.5 で約 70% であるがこれはフギンス法と比べてほぼ同じである。

癌患者の血清蛋白は電気泳動法または塩析法によってアルブミン、グロブリン分割に分けて定量しても一般に著明な変化は認められないが、その還元力や熱凝固性は変化が比較的明瞭なので診断に利用されている。われわれの実験から判ったことはまず血清の蛋白は酸性の領域において最も強く熱凝固性を起すこと、中性乃至弱アルカリ性では γ グロブリンが著明に熱凝固性を起すことである。これは蛋白質の等電点の問題で理解できるが、フギンスその他アメリカ学派が全て熱凝固性を pH 7.0 から pH 7.4 位で行っていることはこれらの反応が結果的にみて全て γ グロブリンの熱凝固性を目標としていることが判る。所がわれわれが臨床例について熱混濁性を観察した結果からみると、酸性領域においてのみ正常血清と癌血清を区別できたがこの方法ではアルブミンや $\alpha\beta$ グロブリンの変化が明瞭にあらわれるようである。蛋白分割について行った実験ではどの分割にも熱凝固性の低下が来るから何れの分割について観察してもよいと思うが、この点についてはなお検討を要する。しかし方法の簡易性とその客観的正確さから血清の熱混濁性の定量は臨床検査法としてある程度の意義が認められる。

21. 癌及び炎症のポーラログラフ的並に免疫血清学的研究

滝本正蔵, 和田武雄, 東 正治, 佐藤勝己, 柴田茂雄 (札幌医科大学内科)

Polarographical and Immuno-Serological Studies on Cancer and Inflammation.

SHOZO TAKIMOTO, TAKEO WADA, MASAKAZU HIGASHI,

KATSUMI SATO, SHIGEO SHIBATA

ポーラログラフによる癌反応を中点法に従い健康対照値の棄却限界を設け、各手技について比較すると、濾液反応の中ズルホサリチル酸除蛋白法、苛性加里変性ズルホサリチル酸除蛋白法が最も高率かつ安定である。

本法による臨床成績は、各種癌 180 例につき陽性率 94%、この中胃癌 94 例では疑陽性を含め 96%、一般に肺臓、気管支、胆道及び脾臓癌は早期より陽性化を示すものの如くであるが、子宮癌、乳癌の初期には低率を示す。

転移との関係については、初期に低率である子宮癌が、淋巴節転移を起すと顕著に陽性化する傾向を認める。癌以外の悪性腫瘍でも陽性となるが、なお非特異的にある種炎症でも陽性反

応を呈する。この点と関連して胃潰瘍の陰性率 82% であるが、穿孔性腹膜炎を含め炎症を合併せる場合に陽性となった。妊娠 40 例すべてが陰性を示したことは興味深い。

かかる臨床知見から出発して二つの方向に実験を進めた。

第一に、本法の早期診断的価値を吉田肉腫の移植実験に訴えてみると、腹腔移植では 24 時間から、皮下移植では 3 日目から陽性となり、他の癌反応よりも極めて鋭敏である。同時にテレピン油注入腹膜炎でみると、これも 24 時間で陽性化する。しかし白血球反応、体温上昇の点からみると、吉田肉腫移植実験時の炎症随伴はほとんど問題とするに足らない。

第二に、本法の特異性をみるために、その反応起因因子の追求を行った。

前述せるラットの実験で本反応の陽性化に伴う血清蛋白の電気泳動的観察を行うと、癌、炎症共波高の上昇と平行して α -グロブリンの増加を認めるが、その間の差異は明らかでない。しかしこれを血液 60% メタノール分割についてのボーラログラムからみると、吉田肉腫では対照より低く、炎症はむしろ高い。これを濾液反応と併用して次式の指数が正常対照値で 1.0 となるよう K を算定して、肉腫及び炎症実験別にみると癌指数に相当して肉腫時には高く、炎症時には低く、その間の差異は推計学的にも有意義である。

$$\frac{\text{濾液反応}\left(\frac{W_1 + W_2}{2}\right)}{60\% \text{メタノール法}\left(\frac{W_1 + W_2}{2}\right)} \times \frac{100}{50} \times K = \text{指数} \quad (\text{SM 指数と仮称})$$

ただし W_1 : 第 1 波の波高; W_2 : 第 2 波の波高

100 : それぞれの検流計感度の比
50

本法は、臨床的にも鑑別診断に役立ち癌 15 例の指数は平均 2.43, 炎症 10 例では 1.14 で、指数 1.5 を限界として鑑別が可能である。

次ぎに本濾液反応物質の理化学的性状をボーラログラムを中心に種々調査すると、Brdicka, Waldschmidt-Leitz, Winzler らのムコイド、ムコプロテインあるいはチスチン説が肯定される。

Winzler の方法で抽出した血清ムコプロテインのボーラログラムも、上野に従った血清あるいは尿ムコイドのそれも、濾液反応の場合と極めて相似しており、透析、チスチンあるいはモノヨード醋酸加入による影響も、濾液物質の場合に一致する。

よって収量の関係から、ボーラログラフ的に軌を一にする尿ムコイドを用いて、癌、炎症別の調査を進めた。

化学的性状の上では、癌尿ムコイドの総 N、ヘキソサミン及びヘキソゼ含量は、正常並に炎症尿ムコイドのそれよりも多いが、特異的な変化を確認するまでに至らない。また濾紙クロマトグラフによるアミノ酸組織の調査でも、アルギニン以下 13 種を同定したが、特定の差異は見出し得ない。

よってこの間の特性を、免疫血清学的手法に訴えた。アルミナクリームを等量に加えた尿ムコイドを用いて家兎を免疫し、型の如く人血清で吸収後沈降反応を行うと、抗癌尿ムコイド血清には癌尿ムコイドが、抗炎症尿ムコイド血清には炎症尿ムコイドが、それぞれ特異的に高い抗体価を示すものの如くである。

すなわち尿ムコイドで調査したこれまでの範囲内では、ポーラログラフ的に共通反応を示す癌、炎症も、それぞれ特異性ある起因因子により陽性化するのではあるまいかと考えられる。

以上われわれは先年来、ポーラログラフによる癌反応を臨床的に追試する一方、その起因因子に関する基礎実験を行い、2,3の知見を得たので一括報告した。(文部省科学研究費による)

22. 悪性腫瘍並に白血病患者尿中毒素の免疫に関する研究,

吸収試験について 数藤国光 (北大中川内科)

Studies on the Immunological Phenomena of Toxic Substances in Cancer and Leukemia Urine. KUNIMITSU SUDO

恩師中川教授は多年に亘り癌悪液質の本態を追求し癌患者尿中より各種癌腫毒の検出に成功した。さきにわが教室において漆崎は癌患者尿中抗ゴナドトロピン物質の免疫に関する実験を行いその家兎免疫血清による毒素の中和試験に成功し本物質の抗元性を確認したが、最近再びわが教室の北山, 岩, 合田, 今井, 等は悪性腫瘍患者尿より安息香酸吸着法によって得た尿中毒素の免疫に関する実験を行い、その家兎免疫血清による毒素の中和試験に成功した。

私はこの免疫現象を沈降反応により追求し、それぞれの毒素に対する特異性を検索するために吸収試験を行い、更に白血病についても同様に検索して見た。

実験方法は当教室の安息香酸吸着法によって尿エキスを作りその 500 cc 分を 1 回注射量としアルミナクリームに吸着させこれを家兎の筋肉内に 7~10 日間隔で 5~10 回注射し、最終注射後 2~4 週間に採血し分離した血清を抗血清として非働化中性補正して用いた。沈降反応用抗原としては前述の尿エキスを中性に補正しつつ、少しく難溶性のため、なるべく自然に時間をかけて溜水に溶解させた後遠沈して上清を用いた。沈降反応は重層法によって行い抗体価は抗血清の最高稀釈倍数をもって示した。この場合抗原稀釈は 1000 倍以上に濃厚なものでは抗原液の潤濁強く沈降輪の判別不可能、従って沈降反応の場の形を決定することは不可能であった。なお吸収前の免疫血清における場合は 1000 倍及び 5000 倍以上に濃厚な抗原液ではその潤濁と接触界面に起る強い偽似反応と、それに伴う沈降輪の乱れのため判別困難であるが、10000 倍抗原を用いた時の反応が最も明瞭でかつそれを規準として吸収試験を行うとよく吸収され得ることから、10000 倍抗原系列におけるものが最適系列なることを知った。吸収後においては免疫血清が稀釈されていることと吸収時に偽似反応を起し不純夾雑物も幾分か析出して除かれるため 1000 倍抗原にて強き偽似反応も起らず判定可能である。吸収試験にはいわず

Dean-Webb の最適比法をそのまま適用, すなわち抗血清に以上の意味の最適比になる抗原稀釈を等量混じり 37°C 3 時間反応させ一夜氷室に放置後遠沈し, 前述の通り潤濁した抗原液を加えることをできるだけ最小量にして吸収した。そのためにいろいろ条件を一定にしコントロールには特に慎重を期した。すなわち抗体価は 8 倍以上のものをを用い, 一々の例につき対照として免疫に用いた抗原で同様方法で吸収すれば完全に吸収することを確かめてある。

実験成績は抗腫尿血清を正常尿エキスを吸収した場合, 吸収前抗血清の痛及び正常尿エキスをに対する抗体価に差違は見られないが吸収後 1000 倍抗原の腫尿エキスを液に対してのみ特異的に反応した。13 例の免疫血清において 13 例共 100% に特異性を認めた。抗肉腫尿血清を正常尿エキスをにて吸収した場合も同様に 10 例において 100% に特異性を認めた。以上の事実は中和試験の結果をよく裏付けていると思われる。次に痛及び肉腫相互の関係を見るに抗腫尿血清を肉腫尿エキスをで吸収しても 23 例中 19 例 82.6% に特異性を認め抗肉腫尿血清を腫尿エキスをで吸収して 21 例中 19 例 90.5% に特異性を認めた。これは中和試験においては証明し得なかった痛及び肉腫尿毒素のそれぞれの特異性を認め得たものと思われる。念のため行った抗正常尿血清の正常尿エキスをによる吸収試験の対照は 5 例 100% 吸収された。最後に白血病について同様の吸収試験を試みたが急性骨髄性白血病 2 例, 慢性骨髄性白血病 7 例, 計 9 例の尿エキスを免疫血清全例共正常尿エキスをにて吸収後 1000 倍までの抗原濃度にては他のいずれの尿エキスを抗原とも特異的反應は認められなかった。

結論として 1) 正常及び痛, 肉腫尿エキスを免疫血清の各々に何れの尿エキスを抗原と沈降反応を行ってもその抗体価に差違なく特異性を認めることができないが, 2) それらの免疫血清を正常尿エキスをにて吸収するとそれぞれ特異性を認め, かつ 3) 痛及び肉腫尿エキスを免疫血清を相互にそれぞれの尿エキスをにて吸収してそれぞれの間に特異性を認めた。なお 4) 白血病尿エキスを免疫血清については本実験の範囲内においては前述痛及び肉腫尿免疫血清の如き特異性を証明し得なかった。

23. 吉田肉腫, 武田肉腫間の免疫遺伝学的相互関係

武田勝男, 相沢 幹, 戸沢 正, 大久保進, 橋本利弘, 大橋 登, 本山朝光, 直江和雄

Immunogenetic Correlation between Yoshida Sarcoma and Takeda Sarcoma.

KATSUO TAKEDA, MIKI AIZAWA, TADASHI TOZAWA,
SUSUMU OKUBO, TOSHIHIRO HASHIMOTO, NOBORU
OHASHI, TOMOMITSU MOTOYAMA, KAZUO NAOE.

(Pathological Department, Hokkaido University.)

It has been considered that there is no immunologic phenomenon against tumor, at least in animals and in men with spontaneous tumors. Recently, however, this matter has been reexamined actively in animals with transplanted tumor by many

biologists in America under the hybrid word of immunogenetics (Hautschka, Snell, Gorer, Barrett, etc.)

In their studies many genetically pure strains of mice, which are indispensable to these studies, were employed, while the tumors used for transplantation were solid ones, which are not suitable for these delicate investigations. Therefore their immunogenetic researches could not attain a definite result, in spite of the precise observation in genetics of animals.

Since 1946 the present writer has studied the immunogenetic phenomena of tumor in some pure strains of rats, implanting with an ascites tumor named Yoshida sarcoma. It was found, as reported before, that some of the immunologic phenomena can be caused by the difference of strains of rats, namely, by the genetic difference between rat in which Yoshida sarcoma originated and rat in which Yoshida sarcoma was transplanted. But some other phenomena were seen to develop from specific immunity against tumor cells.

In 1951 we found a new ascites tumor (Takeda sarcoma) spontaneously in the same strain of rat as that in which the Yoshida sarcoma originated. This new tumor is different from Yoshida sarcoma in its morphology and physiology, as described before. We have studied the immunogenetic phenomena of this tumor with special reference to the correlative immunization between the two tumors, Yoshida and Takeda.

I. Genetic relation between Yoshida sarcoma and Takeda sarcoma.

Yoshida sarcoma originated in an unidentified hybrid rat. The rats of Yamashita strain (purified from that hybrid in Yamashita Institute) died of tumor in all cases by transplantation of this tumor. On the contrary, in the Wistar-Takeda strain (W.T.), which has been purified from Wistar strain in Takeda Institute and was previously described merely as Wistar strain (W or W₂) in our papers, this tumor is heterogeneous and animals suddenly fall into a natural healing within 8-12 days after proliferation.

Takeda sarcoma originated spontaneously in pure Yamashita strain, and all rates of that strain died of tumor within 8-12 days after transplantation of it. The W.T. strain recovers naturally 8-12 days after tumor proliferation, similarly to the cases of Yoshida sarcoma. These facts prove that the two tumors originated genetically in the same strain of rats. In fact the antisera of W.T., mice and rabbits immunized against Yoshida sarcoma or Takeda sarcoma showed almost the same value in agglutination test to cells of Yoshida sarcoma or Takeda sarcoma, even if the antisera were applied crosswise upon the other tumor cells.

When these antisera were absorbed with normal tissues of Yamashita strain the agglutinin titer fell to zero with both tumors, even if the antigenic tumor cells were different from the cells which were used for immunization.

These facts verify also the identity of the two tumors from the viewpoint of genetics, at least the cell membrane of both tumors possess the same antigenic

properties genetically speaking.

2. Immunization of Yamashita strain. (Table I)

When Yamashita strain or its hybrid rats were immunized against Yoshida or Takeda sarcoma by repeated subcutaneous transplantation and excision, after three or four treatments the tumor could grow neither in subcutis nor in abdominal cavity. Such rat attained antitransplantable immunity for more than 40 days.

As previously reported, cases of Yamashita strain or its hybrid in which the immunologic or chemical treatment upon each of tumors had succeeded after a definite period, also obtained the antitransplantable immunity against tumor, which was used for transplantation, for about 40 days.

It is very interesting that Yamashita rats immunized against Yoshida sarcoma did not inhibit the takes of Takeda sarcoma from the beginning, and reversely the rats immunized against Takeda sarcoma could not inhibit the transplantation of Yoshida sarcoma.

From these facts it can be accepted that Yoshida sarcoma differs from Takeda sarcoma in its antigenicity to Yamashita strain, even though both tumors developed from the Yamashita strain.

It can also be said that the cases with antitransplantable immunity without agglutinin belongs to the strain in which that tumor originated. This is true because the antisera of these rats showed no titer on agglutination test in any immunized case, and the heterogeneous rats showed a marked agglutinin in any immunized case. Also, from the fact that the post treatment immunity against transplantation was manifested even in cases of some chemical therapy, the acquired immunity against tumor should be considered as an important factor for complete healing, even in the case of chemical treatment.

3. Immunization of Wistar-Takeda strain (W.T.). (Table II.)

As described before, Wistar-Takeda strain acquires an immunity against transplantation of immunized ascites tumor for more than 100 days after its natural healing. This resistance can be proven in transplantation of both tumors, even if Yoshida sarcoma was transmitted to anti-Takeda rats or inversed case within 30 days after natural healing. However, W.T. rats healed from Takeda sarcoma cannot inhibit the takes of Yoshida sarcoma any more from the 40th day after natural healing, although the resistance against Takeda sarcoma continued 100 days after healing. Inversely, the transplantation of Takeda sarcoma in anti-Yoshida rats showed the positive takes from the 40th day after healing.

As previously reported, W.T. rats immunized against normal living tissues (kidney, liver, embryo and blood) of Yamashita strain inhibited the takes of both tumors between 10th-20th day after immunization, while the immunization with sera of Yamashita strain did not act upon either of the tumors. So it can be said that the common antigenicity between both tumors and normal tissues of Yamashita strain (strain specific antigenicity) has influence upon inhibition in

W.T. strain for not more than 30 days: the specific resistance against each tumor continuing over 100 days is based upon a different antigen which belongs to a substance specific to each of these tumors.

4. Immunization of mice. (Table III.)

Mice showed takes with both tumors for 5-6 days, after that the tumors disappeared suddenly from abdominal cavity leaving antitransplantable immunity against each of tumors for more than 300 days. These anti-Takeda sarcoma mice inhibited not only the takes of Takeda sarcoma but also those of Yoshida sarcoma for 40 days after immunization. But 40 days after they showed takes of Yoshida sarcoma in spite of the negative result of Takeda sarcoma. Reversed immunization displayed reversed result.

Mice were immunized against the normal tissues (kidney, liver, spleen, blood and serum) of Yamashita strain and each tumor was transplanted in abdominal cavity in order to see the influence of a common antigen between both tumors and normal tissues of rats. Both tumors were inhibited in their growth in the immunized mice during 10-35 days, while they were not influenced any more after 40 days, even if the treatment was carried out strongly.

It can be seen here that the common resistance against both tumors during first 40 days is based upon the common antigen between the two tumors and normal tissues of Yamashita strain (strain specific); the resistance specific to each tumor continuing over more than 40 days belongs to the specific antigen in each tumor, being independent of the strain specific immunity.

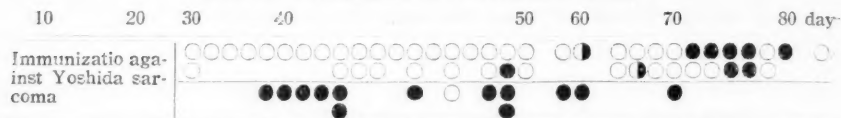
5. Immunization of rabbit.

The sera of rabbits immunized against Yoshida sarcoma injured cytotoxically not only the Yoshida sarcoma and Takeda sarcoma in vitro and in vivo, but also the rats of Yamashita strain were so seriously injured as to die. Further the anti-Takeda sera of rabbits displayed the same effect. The rabbit sera immunized against normal tissues (kidney, liver, spleen, heart, blood, etc.) of rat showed the same influence upon tumors and rats, though the effect was in less grade. When the sera of rabbits immunized against each of these tumors were absorbed with protein of normal tissues of rat, the agglutinin titer to both tumors fell to zero, and they could not injure the rats any more, while the injurious action upon tumor cells, which were used only for immunization, still remained measurable in vitro and in vivo.

The sera of rabbits 50 days after immunization against Takeda sarcoma injured only that tumor in vitro and in vivo without injurious influence upon Yoshida sarcoma and rats. On the contrary anti-Yoshida sera in the same condition showed no effect upon Takeda sarcoma. That is to say, in sera of rabbits immunized against tumor of rat there can be shown two different antibodies mixed in sera. One of them is a common antibody against a common antigen between both tumors and rat tissues of Yamashita strain (species specific antibody), and

Yamashita strain (repeated transplantation and excision, chemical) treatment etc.

Table I. Transplantation of Yoshida sarcoma.



Transplantation of Takeda sarcoma

Transplantation of Yoshida sarcoma



Transplantation of Takeda sarcoma

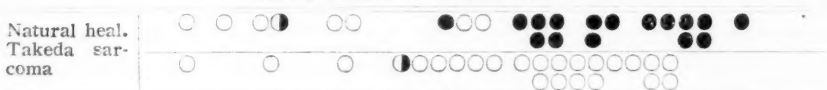
Table II. Wistar-Takeda strain (Natural healing).

Transplantation of Yoshida sarcoma



Transplantation of Takeda sarcoma

Transplantation of Yoshida sarcoma



Transplantation of Takeda sarcoma

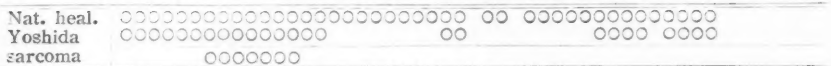
Transplantation of Yoshida sarcoma



Transplantation of Takeda sarcoma

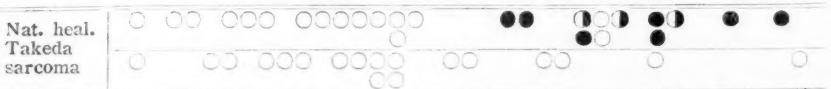
Table III. Mice (Natural healing).

Transplantation of Yoshida sarcoma



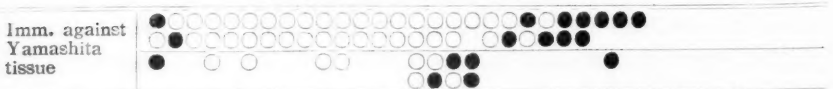
Transplantation of Takeda sarcoma

Transplantation of Yoshida sarcoma



Transplantation of Takeda sarcoma

Transplantation of Yoshida sarcoma



Transplantation of Takeda sarcoma

○ negative "takes"
● positive "takes"

the other is considered to be specific in each tumor (tumor specific antibody), and the other is considered to be specific in each tumor (tumor specific antibody). These antibodies can be distinguished by means of a definite method of absorption of antibodies or during the course of immunization.

6. Summary and conclusions.

Considering these facts it can be concluded that in immunized animals immunogenetically two sorts of antibodies develop against these ascites tumors. One is species or strain-specific, and the other specific to each tumor.

The species specific antibodies are produced against genetically common antigens between the two tumors and normal tissues of rats in which these tumors originated. They injure both tumors and rats in a form of cytotoxin allergy. However, their cytotoxic action is not strong and not continued for a long time in animals after immunization showing serum reaction, and seem to be caused to appear by the immunization with cells in living state.

The other antibodies, which should be considered as tumor-specific ones are independent from animal tissues, and are specific to each tumor against which the animals are immunized, showing no relationship to the genetical difference of the experimental animals. They can be produced for the first time by immunization against living tumor cells, and exist longer in animals showing no serum reaction.

In the cases of killed tumor cells there can be produced only weak, species- or strain-specific antibodies, like those by immunization against normal tissues of rats.

On the nature of the specific antigen in each tumor there should be taken into consideration, however, the small genetic difference between the rat in which Takeda sarcoma originated. But it should be impossible to develop strong, long-continued antibodies from this small genetical difference beyond the marked species specific antigenicity, as was shown in the immunization of mice or rabbits against ascites tumor of rat. The organ specific immunity, based upon the antigenic difference of two organs or tissues from which Yoshida sarcoma or Takeda sarcoma generated should be also considered as a difference of these tumor-specific antisera. But as a qualitative difference in cytotoxin allergy between two organs (kidney, liver, etc.) could not be proven with certainty, the organ specificity of each antisera in producing immunity against tumor does not necessarily exist. The exciting of antigenicity of strain- or organ-specificity in tumor cannot to be considered, because this specific nature cannot exist in immature, undifferentiated malignant tumor cells.

The last problem in immunogenetics is the question of whether or not the specific resistance to each tumor can be derived from a true specific antigen quite different in each tumor. To solve the question, it is necessary to analyse not only the antibodies but also antigens of tumor cells, which contain some unknown labile proteins, enzymes, virus and nucleo-proteid concerned with the

growing potency of tumor cells.

However, as described above, at least there is no denying the fact that each of these two ascites tumors have an independent antigen special to each.

(文部省科学研究費による)

24. 吉田肉腫の抗腫瘍性について

安田龍夫, 天野順夫, 長谷川悠紀夫 (大阪大学第二病理学教室)

On Anti-factor in Yoshida Sarcoma.

TATSUO YASUDA, TOSHIO AMANO, YUKIO HASEGAWA

吉田肉腫における大網の変化を観察中見られる興味ある事実として、われわれは背部皮下に腫瘍を作ったラットの腹大網上には一定時期以後には、大型の腫瘍細胞を見出すのである。しかしこれらの腫瘍細胞は腹大網上では更に分裂増殖して、いわゆる吉田肉腫像を生じないということである。この事実を通じてわれわれは腹大網に何か肉腫細胞の発育を阻止する機能のあることを仮定したのである。そこでまずラットに抗腫瘍性を獲得せしめ、そのラットの腹大網を他の健康ラットに移植し、健康ラットの背部皮下に吉田肉腫の腹水を注入し、抗腫瘍性を観察した。

第一実験：皮下腫瘍切除後、皮下再移植実験：抗腫瘍性を獲得せしめ抗腫瘍性ができるまでの期間を見るために、腫瘍腹水 0.2 cc を背部皮下に注入し時期を追って切除し、一定期間を経て腹水 0.2 cc を背部皮下に再移植を行った。

成績：1) 2 日目に皮下腫瘍を切除した場合は、切除後 3・8・9 日目に再移植を行ったが、5 例は陰性で 3 日目の 1 例が陽性となったが、12 日目に治癒した。2) 3 日目切除群は、5 例中 2 日目の 1 例は陽性で他の 1 例は陽性なるも治癒し、5 日目の 3 例はいずれも陰性。3) 4 日目切除群は、5・7・11 日目に再移植したが、7 例とも陰性。4) 5 日目切除群は 3・5・7・17・33 日目に再移植したが 11 例中 3 日目の 1 例が陽性、3 日目の 1 例、5 日目の 2 例は陽性であったが治癒した。他は全部陰性。5) 6 日目切除群は 3・5・8 日目に再移植 6 例、7 日目切除群は 5・8 日目に 8 例、8 日目切除群は 3 日目に 2 例再移植を行ったが、何れも陰性に終わった。以上陰性例 38 例中、再移植部位は陰性なるも、初めの皮下腫瘍が転移を来し死亡したものが、9 例見られた。対照は 35 例共いずれも陽性なるも、2 例自然治癒があった。

第二実験：皮下腫瘍切除ラットの腹大網を、健康ラットに移植する実験：皮下腫瘍を完全に切除した場合に腹大網の腫瘍移植性が何日程可能であるかを見るために本実験を行った。ラットの背部皮下に腫瘍を作り切除してより、時期を追って腹大網を取り健康ラットの腹腔内へ移植。

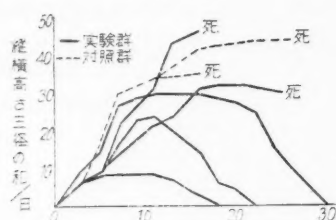
成績：皮下腫瘍切除後 3 日目に腹大網を移植した場合は 4 例中 2 例が腫瘍移植性は可能である。4 日目に移植した場合は 6 例中 4 例は腫瘍の発生を見ないが、2 例は腫瘍が発生したが内 1 例は 33 日目に治癒した。それ以後は 12 例行ったが、いずれも腫瘍の発生は見ない。従って皮下腫瘍切除後 7 日目前後の腹大網は、腫瘍移植性はなく、抗腫瘍性物質の産生機能を有する

ものとする。

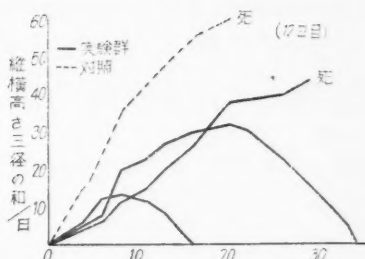
第三実験：皮下腫瘍切除ラットの腹大網を、健康ラットの腹腔内に移植し、そのラットへの皮下移植実験：抗腫瘍性を有し大網に腫瘍移植性を有しないラットの腹大網を、健康ラットの腹腔内へ移植し、そのラットへ腫瘍腹水 0.2 cc を背部皮下に注入して観察した。

成績：1) 大網移植後 8 日目に腹水を注入したものは、腫瘍が発生したが 28 日目に治癒した。9 日目の例は 11 日目に死亡。対照は 17・18 日目に死亡。2) 10 日目移植群は 2 例は陽性となり死亡したが、3 例は 18・22・30 日目に治癒した。対照は 16・26 日目死亡。(第 1 図)

第 1 図

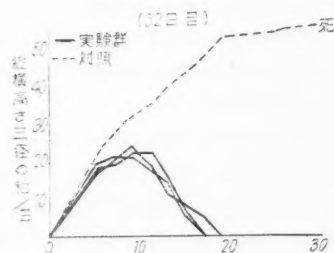


第 2 図

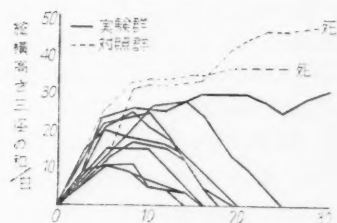


3) 12 日目腹水移植群は 1 例は死亡。他の 2 例は 16・34 日目に治癒。(第 2 図) 4) 17 日目移植群は、1 例は 20 日目に治癒したが他の 3 例は 18・16・20 日目に死亡。対照は 10・23・18 日目死亡。5) 18 日目の 1 例は 16 日で治癒。21 日目の 2 例は 11・23 日目死亡。6) 24 日目の 1 例、32 日目の 3 例は 20 日前後で治癒。(第 3 図) 7) 101 日目の 2 例は治癒。1 例は観察中なるも治癒傾向を認む。(第 4 図)

第 3 図



第 4 図



第四実験：皮下腫瘍切除後、大網を摘除し、皮下への再移植実験：今までの実験で大網は強力な腫瘍抗体の産生母地と考えられるのでその裏付け実験として行った。皮下腫瘍切除後、再移植を行い陰性なることを確めて大網を摘除し一定期間を経て、背部皮下に腹水 0.2 cc を注入した。

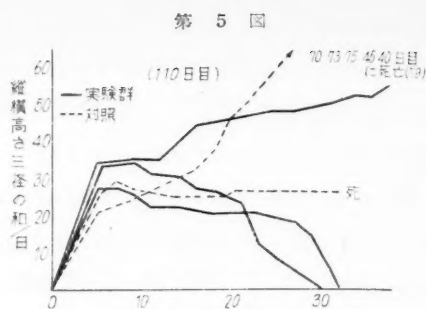
成績：腫瘍切除後 5~93 日目に大網を摘除し、それより後 2~130 日目に腹水再移植を行

ったが、12 例中陰性例は 1 例のみで他 10 例は腫瘍の発生を見たが、20 日前後で何れも治癒した。残る 1 例は 35 日現在においても増大している。対照は 2 例共 25・28 日目に死亡。(第 5 図)

考按： 以上の実験により大綱は、腫瘍抗体の強力なる産生母地であり、また他の健康ラッテに移植しても腫瘍は発生せずしかも抗体産生機能のみを有する状態にした大綱を移植することによって、健康ラッテに抗腫瘍性を付与せしめ得るということができる。大綱を移植してから抗腫瘍性のできるまでの時期、またその持続期間については、今後に発表するつもりである。

附 議

相沢 幹： 実験に使用された動物鼠の系統は何でしょうか。



25. 腹水腫瘍における凝集反応の免疫遺傳学的研究

大久保進, 笠井 冲, 山田 功

Immunogenetical Studies on the Agglutination Test of Ascites Tumors of Rats

SUSUMU OKUBO, SHUH KASAI, ISAO YAMADA

(Department of Pathology, Hokkaido University)

As it was reported, the immunological phenomena against tumors were studied especially on the agglutination test using ascites tumors of rats—Yoshida sarcoma (T1), Takeda sarcoma (T5), etc. And it was found that the agglutination test was based upon the antigenic factors due to the difference of strains between animals from which these tumors originated and animals in which these tumors were transplanted.

Sera of Wistars-Takeda rats (W-T) in which Yoshida sarcoma healed and those of mice agglutinated not only Yoshida sarcoma cells but also Takeda sarcoma cells in the same titre, and also monocytes of Yamashita-rats (Y.M.), but not monocytes of W-T-rats (W.M.) and red blood cells of the either (Y-rats, W-Trats). The sera of W-Trats in which Takeda sarcoma healed agglutinated also-T1, T5-cells and Y.M. (160X-11280X) in the same value. However, when these healed sera were absorbed with organ-extract of Yamashita rats in which both tumors originated, the agglutination titres to the both tumors descended to zero in the both healed sera, even when the antigenic cells were crossingly applied. The sera of W-T-rats immunized against against several organs (liver, kidney, spleen and monocytes, etc.) of Y-rats agglutinated T1-, T5-cells and Y.M. in the same

value (20x-80X), but not the red blood cells of the both rats. And the sera of W-T-rats immunized against red blood cells of Y-rats (Y.R.) agglutinated (160X) T1-, T5-cells and Y.M. in the same value, but not Y.R. in spite of the immunization against these cells. In case of repeating subcutaneous implantations and extractions of T1-, T5-cells in Y-rats, the Y-rats acquired anti-transplantability against each tumor, but indicated no agglutinin to the cells of the both tumors. (Table 1).

From the above-mentioned facts, it should be considered that the immunity of W-T-rats against the both tumors is based upon the strain-specific antigens which are common between T1-, T5-cells, the organs and red blood cells of Y-rats. And at least, the surface-antigens of red blood cells are the same in Y- and W-T-rats, but the inner antigens of these cells are different and indicate the strain-specificity. On the other hand, the nucleated cells of rats have strain-specific antigens on the surface of cells play the chief parts on the agglutination test.

Table 1.

Immunized against	Immunized animals	Absorption with	Agglutination test with					
			T1.	T5.	Y.M.	W.M.	Y.R.	W.R.
T1	W.-T.		1280X	1280X	1280X	0	0	0
T5	"		1280X	1280X	1280X	0	0	0
T1	"	Y. Org.	0	0	0	0	0	0
T5	"	"	0	0	0	0	0	0
Y.-Org.	"		20-80X	20-80X	20-80X	0	0	0
Y.-R.	"		160X	160X	160X	0	0	0
T.1.	X.		0	0	0	0	0	0
T.5.	X.		0	0	0	0	0	0

When rabbits were immunized against T1, their sera indicated the same value on the agglutination test to T1, T5 and Y.R. (2560X-5120X). On the other hand, the anti-T5- sera of rabbit indicated always the higher titres (1280X-2560X) to T5 in comparison with the titres to T1 and Y.R. (160X-320X). And the former titres were eight times higher than the latter (Table 2.) And it was proved further that anti-T1 sera of rabbits which had the same titres to T1- and T5-cells also indicated a definite difference of pattern between T1- and T5- cells used as agglutinin, when the degree of agglutination was compared with that of dilution, as Chart 1 shows.

From this fact, it can not be denied that a certain difference in the antigen structure exist between T1- and T5- cells in spite of the both tumors having originated from the same strain rats (Y. -rats).

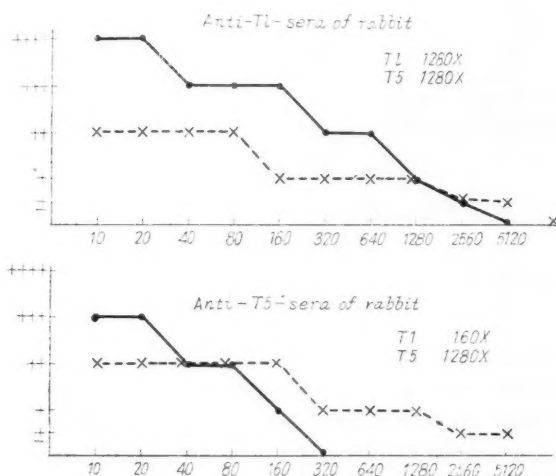
And from the facts that the end titres of healed sera of W. -T. -rats to T1 and T5- cells in the cross agglutination test indicated the same value, it should be considered that the both tumors originated from the same strain of rats, namely,

Table 2.

Immunized rabbit	Immunized with	Agglutination test with		
		T1.	T5.	Y.R.
N. 52	T.1.	5120 X	2560 X	1280 X
63		320 X	640 X	320 X
65		1280 X	640 X	640 X
3	T.5.	160 X	1280 X	160 X
4		40 X	320 X	40 X
10		80 X	1280 X	80 X

from Y- strain. But the definite difference in the detailed pattern of the both tumors is based upon the specificity in the structure of the cell membrane of each tumor cells. This delicate difference can be proved only by ascites tumors.

Chart 1.



As it was shown previously, Y-rats immunized against T1 or T5 have the antitransplantable immunity without agglutinin titres in sera. And also when the sera of rabbits immunized against tumor cells are absorbed with normal tissues of rats, the sera show still an inhibitory effect upon the proliferation of that tumor in vivo and in vitro in spite of no agglutinin titre.

From these it can be expected that an unknown tumor-specific factor beside species- or strain- specific one exists in animals immunized against tumor. The rats showing no agglutinin in their sera in spite of being given antitransplantable immunity belong to the strain in which that tumor originated, because the animals of heterologous strains acquired antitransplantable immunity have always agglutinin in sera.

26. 皮下腫瘍切除ラットの太網移植に関する研究

安田龍夫, 貴島秀彦, 長谷川悠紀夫 (大阪大学第二病理学教室)

Studies on the Transplantation of the Omentum of the Rats, from Which
the Subcutaneous Tumor was Removed Previously.

TATSUO YASUDA, HIDEHIKO KISHIMA, YUKIO HASEGAWA

吉田肉腫皮下腫瘍発生ラットの皮下腫瘍を存続せしめつつその太網を観察すると、太網上に腫瘍細胞が出現して来る。しかしその皮下腫瘍自体が直接腹腔内へ侵入しない限り太網上の腫瘍細胞を中心として肉腫像が現れることは認められない。この事実は太網自体に腫瘍細胞の発育増殖を抑制する作用のあることの暗示を受けるのである。従って皮下腫瘍を切除した場合、太網上の腫瘍細胞は一定期間後には発育機能を全く消失するであろうことは想像できる。その発育機能消失は腫瘍切除後、何日目頃に現れるかということを以下観察した。

実験方法： 無処置ラットの背部皮下へ、吉田肉腫腫瘍腹水 0.2 cc を注入し、皮下腫瘍を発生せしめ、数日後腫瘍が発生してからその腫瘍を完全に切除する。その後3日目、4日目、5日目等に、日をきめてそのラットの太網を、無処置健康ラットの腹腔内へ移植し経過を観察した。

実験成績： 1) 3日目に太網を移植した実験

N1, N2, N3, N4 の4匹であるが、N1 は33日目に死亡し、解剖結果は太網が雀卵大に肥厚、腹水 0.5 cc を有していた。N2 は18日目に死亡し、太網は雀卵大に肥厚し、後腹膜リンパ節に腫瘍の転移を認めた。N3, N4 は陰性で健康である。

2) 4日目に太網を移植した実験 N5, N6, N7, N8, N9, N10 の6匹であるが、N5 は27日目に死亡し、太網は腫瘍化していた。N10 は移植後5日目に腹腔内に大豆大の腫瘍を触知し、10日目に雀卵大となったが、23日目頃より小さくなり33日目に消失した。N6, N7, N8, N9 は、陰性であった。

3) 5日目に太網を移植した実験 N11, N12, N13, N14, N15, N16, N17 の7匹に移植したが、全部陰性であった。

4) 8日目以後に太網を移植した実験 N18 は8日目に、N19, N20 は23日目に、N21 は44日目に、N22 は74日目に太網を移したのであるが、すべて陰性であった。

結論： 以上の如くわれわれの実験においては、皮下腫瘍切除後4日目までは、かかる太網を他のラットに移植すると、陽性例を得るのであって、5日目以降の太網移植においては、全例に陰性例を得た。この事実により、皮下腫瘍切除後、太網の腫瘍細胞の発育機能消失は5日目以降のように思われる。またこのことによつて、太網に腫瘍抗体とも称すべき物質を産生する機能のあることの示唆を受ける。

皮下腫瘍切除ラットの犬網移植に関する実験 (1)

皮下腫瘍切除 の動物番号	性	体重	腫瘍切除 迄の日数	切除後 移植迄 の日数	犬網移植 →	動物番号	性	体重	成績	備 考
S 32	♀	120	5	3	→	N 1	♀	120	+	23日目死 18日目死
S 31	♀	100	5	3	→	N 2	♀	100	+	
S 57	♀	110	3	3	→	N 3	♀	100	-	
S 58	♀	100	3	3	→	N 4	♀	120	-	
S 49	♀	100	2	4	→	N 5	♀	80	+	27日目死
S 50	♀	110	2	4	→	N 6	♂	80	-	
S 51	♀	100	2	4	→	N 7	♂	80	-	
S 52	♀	100	2	4	→	N 8	♂	80	-	
S 53	♀	120	2	4	→	N 9	♂	80	-	33日目に 治癒
S 54	♀	100	2	4	→	N 10	♂	110	+-	

皮下腫瘍切除ラットの犬網移植に関する実験 (2)

皮下腫瘍切除 の動物番号	性	体重	腫瘍切除 迄の日数	切除後 移植迄 の日数	犬網移植 →	動物番号	性	体重	成績	備 考
S 16	♀	140	7	5	→	N 11	♀	100	-	
S 18	♀	120	7	5	→	N 12	♀	100	-	
S 20	♀	125	7	5	→	N 13	♀	110	-	
S 55	♂	100	4	5	→	N 14	♂	90	-	
S 56	♀	110	4	5	→	N 15	♂	95	-	
S 59	♀	120	4	5	→	N 16	♂	90	-	
S 61	♀	120	4	5	→	N 17	♂	90	-	
S 44	♂	110	8	8	→	N 18	♀	80	-	
S 47	♂	120	3	23	→	N 19	♀	110	-	
S 45	♂	110	3	23	→	N 20	♀	120	-	
S 33	♀	130	5	44	→	N 21	♀	110	-	
S 15	♂	140	5	74	→	N 22	♀	100	-	

27. 腫瘍の移植に対する組織反応の研究 (第3報)

吉田肉腫の重移植の場合 井坂英彦

Studies on the Tissue Reaction to the Transplantation of Tumor (III). On the Reaction to the Re-Transplantation of Yoshida Sarcoma in Rats Bearing the Tumor. HIDEHIKO ISAKA

(The Medical Institute of Sasaki Foundation, Tokyo.)

In the previous papers,* I reported on the tissue reaction to transplanted tumor employing the Yoshida sarcoma and showed that no cellular reaction of inflammatory nature takes place against the tumor cells during the whole process of

* Cf. Trans. Soc. Path. Jap., 33 Ed. Reg., 184, 1949. Gann, 41, 146, 1950.

its development, which proliferate from the very first of inoculation, showing never tendency to necrosis at all. In succession to this, I investigated morphologically the reaction to re-transplantation of the Yoshida sarcoma.

Experiment: Male rats of non-pure strain weighing 70 to 100g were used. Subcutaneous transplantation of 0.5cc of tumor ascites of the Yoshida sarcoma was given on the back of each animal beforehand and 0.1cc of the ascites was transplanted again into the testicles of both sides of the same animal, 7 days after the first treatment. At various periods after the reinoculation, the testicles with tumor and the hypodermal growths were extirpated for microscopical examination to make clear if any visible reaction may develop to the tumors from the host side, and further, growing of re-inoculated one be inhibited or not.

Microscopical findings of the Yoshida sarcoma re-transplanted intra-testicularly: Tumor cells intratesticularly reinoculated form a group and occupy a part of interstitium of the testicle. In 10 hours after re-transplantation, the majority of tumor cells break to necrosis showing the figures of caryorrhexis. The necrosis reaches to the extreme in about 48 hours. In response to them, the lively emigration of leucocytes takes place near the ruined tumor cells. Some of the cells distant from the grouped ruined ones, proliferate to invade actively into the interstitium with hemorrhage and exudation soon after the re-transplantation. Findings during 48 hours are shown plainly in the table. After 48 hours, multiplied tumor cells in all areas of the interstitial part are remarkable without any signs of the reaction against them. On the subcutaneous tumors, no visible influence of intratesticular re-transplantation could be ascertained.

Summary: 1. The majority of re-transplanted tumor cells come to necrosis in 48 hours after re-inoculation.

Hours after retranspl.	Tumors retransplanted intratesticularly		Reactions from the host		Changes of seminiferous tubuli
	Ruined	Proliferated	Exudation, Emigration of leucocytes	Hyperemia and hemorrhage	
3	± (Pyknosis)	+	±	+	—
4	± (do.)	+	+	+	—
10	++ (Caryorrhexis)	++	+	++	—
24	+++ (Caryorrhexis, Fragmentation of Nucleus)	++	++	+++	+
48	+++ (Caryorrhexis, Flowing of nucleic substance)	++	++	+++	++ (Desquamation of germ cells) (Desquamation, Formation of syn- titial giant cell)

2. At this period lively emigration of leucocytes takes place near the ruined tumor cells.

3. As mentioned at the first, necrosis of tumor cells and leucocytic reaction are not found principally in the primary transplantation of Yoshida sarcoma.

From the facts above enumerated, it may be obvious that the cellular reaction of leucocytes developed against the necrotic tumor cells in the re-transplantation.

4. A small number of surviving tumor cells proliferate actively and form the tumor.

(文部省科学研究費による)

28. 家鶏肉腫免疫家鶏における再移植腫瘍の態度について

印牧富士乃武 (名古屋大学医学部病理学教室)

On the Retransplanted Chicken-sarcoma Cells in the Chicken Immunized with Chicken-sarcoma. FUJINOBU KANEMAKI

名大千葉系可移植性家鶏粘液肉腫を成鶏に皮下移植し、約3週間後移植された腫瘍が鶏卵大になった後、自然吸収を起し、重複移植を行うも移植不能となった。すなわち免疫を形成したと思われる家鶏2例を使用して、各2回、延べ4回に亘り再び千葉系家鶏肉腫塊の大豆大片を皮下移植し、これを周囲組織と共に時間の経過と共に、6, 24, 48, 72, 96 時間、5 日、7 日、10 日、15 日目に別出して、移植片と腫瘍細胞増殖の態度を、移植可能な家鶏に移植した場合と比較観察した。肉眼所見では24時間までは対照例との間に著差を認めないが、48時間目ではすでに移植塊は黄色チーズ様壊死塊となり、特に対照例ではその周囲に粘液産生がやや強い感がある。72, 96時間、5日、7日と日を経るに従って、実験例では次第に粘液の形成が少なく、且つ移植片の質度が硬くなって行くのに反して、対照例では次第に粘液の形成が多くなり腫瘍塊は増殖し、質度は柔軟となり、特に7日目ではその粘液は皮下にそい広く鶏卵大に拡がってくる。10日目では実験例では大豆大乃至小豆大で硬く周囲と明らかに境せられ、周囲には粘液がほとんど認められないが、一方対照例では鶏卵大の塊状柔軟な腫瘍を作り、粘液形成極めて多くかつ強く充血性で壊死塊はその中心につつまれて、外部からは不明瞭となる。

組織学的にこれを検索すると、6時間では対照例との間に著変を認めず、共に腫瘍細胞は粘液を形成し、好酸球、単核球、リンパ球を伴っているが、24時間では、実験例ではすでに異物巨細胞を出現し移植片は変性壊死に陥るが特に中心部では腫瘍細胞の変性度が少なく、これに反して周辺部が強い変性壊死に陥っているのを認める。しかし周囲の肉芽組織の増殖は極めて軽度である。対照例でも移植片は壊死に陥るがその変性度は特に中心部に強い、反面移植片外周の腫瘍細胞は発育が旺盛である。48時間にて実験例では全般に変性像が進み周囲組織に結締組織の増生も認められまた移植片中にある腫瘍細胞は萎縮し粘液形成も少ない。対照例では移植片の中心部に特に強い変性壊死を認め、一方移植片周囲の腫瘍細胞は増殖極めて旺盛を示し

血管の新生も認められ、腫瘍細胞の分裂像、好酸球、単核球多数出現する。移植組織片の一部から結締組織細胞が侵入している。72 時間では上記の傾向はさらに強くなる。96 時間、5 日目共に実験例では移植片は壊死に陥っているがその周囲に多少認められていた腫瘍細胞は次第に萎縮に陥り、周囲には結締組織細胞が強く増生す。対照例では中心部の移植片は壊死に陥っているがその周囲の腫瘍細胞は増殖旺盛で、多数の好酸球、単核球出現し血管新生も認められる、さらにこの傾向は時間と共に強くなる。

以上の如く実験開始 6 時間では著変を認めないが、24 時間頃より次第にその移植片の態度に差異を認め、免疫家鶏では移植片が周辺部より次第に変性壊死に陥り、また最外周にある腫瘍細胞も萎縮に陥り粘液形成も減少し次第に縮小吸収されて行くのに反して、移植可能例では 24 時間頃より腫瘍細胞は外方に向い増生を始め移植片の中心部が最初変性壊死に陥りこの壊死部が次第に大きくなる傾向が強くなり、一方外方に増殖している部分には血管の新生が認められ単球、好酸球が多数出現する。

以上の如く腫瘍が可移植性である場合には移植片の中心部は壊死に陥るが増殖を示す辺縁部では多数の血管が新生されその周囲には若い腫瘍細胞が現れ、好酸球、単核球等を伴って増殖増大して行くが、免疫家鶏においては血管の新生は少なくほとんど見られず、またわずかに見られるところではかえってその周囲の腫瘍細胞の変性の程度が強いこと、また移植片の周囲に結締組織細胞の増生が旺盛であること等の所見があり、両者の間に互に差異を認め、移植片の態度を観察すると移植片の移植可否を決定することができる。この事実には常に免疫家鶏のみならず家鶏、肉腫移植不適当鳥類へ移植した場合においても観察され得る事項であって、免疫を組織形態学的に検査する一つの示表とも言い得よう。(文部省科学研究費による)

III. 細胞化学・細胞学・組織学 Cytochemistry, Cytology, Histology

29. 腹水肝癌の核酸とフォスファターゼの組織化学と定量

飛岡元彦, 上岡和夫, 都築正志 (名古屋大学環境医学研究所飛岡研究室)

Histochemistry and Determination of Nucleic Acid and Phosphatase of the Ascites Hepatoma.

MOTOHIKO TOBIOKA, KAZUO UEOKA, MASASHI TSUZUKI

われわれは数年来腫瘍の核酸代謝に注目し、吉田肉腫を用いて腫瘍細胞の発育経過に伴う核酸の消長について組織化学的並びに定量的研究を行い、腫瘍細胞の 10^3 個当りの RNA は移植後日数の早い増殖の盛んな時期に多く、DNA は移植後日数の早い時期に幾分多くなる傾向 [GANN, Vol. 44, 1953]

があり、従来腫瘍についても DNA はあまり著明な変動が見られないとされていた結果とやや異なった成績を得た。これはしばしば本学会でも報告した通りで、今回は腹水肝癌を用い核酸の組織化学的検索を行いつつ定量の結果を照合しつつ併せて密接な関連を有する磷酸代謝との関係についてその一端を考察せんとして Phosphomonoesterase の組織化学的検索並びに定量を行った。

核酸の組織化学 Thionin, Toluidinblue, Pyronin 染色及び Ribonuclease 作用後の対照から RNA を、Feulgen 反応から DNA を検索したが経過による変化は明らかでない。腫瘍細胞の細胞質、核小体は Thionin で Metachromasie を示し、細胞質の染色は一般にやや高度で瀰漫性、核周囲に限局性等種々に顆粒状に染まり、時に空泡状間隙を有し、いわゆる pair では両細胞間には顆粒の分布密度色調等は一定した関係を認め難いが Pyronin 等で扁平細胞原形質はやや濃く染まるようである。Feulgen 反応でも一般には扁平の細胞核はやや赤色調が強いようであるが逆の場合もある。核の形は隣接の円形細胞に比し不規則で厚みを有する場合も見られる。

定量 腹水内浮游腫瘍部、腹腔内腫瘍結節等その発生部位の差でその測定値にやや変動の見られるのは組成が一樣でない点にも由来すると考えられ、腹水内浮游腫瘍部の方が結節部より

第1表 腫瘍組織 P 分布 (核酸定量)

Schmidt-Thannhauser 法による

No.	動物No.	腫瘍別	部 位	移植後 日 数	ASP	L. P.	NAP	RNA-P	DNA-P
1		腹水肝癌	腹 水 内 游 離 腫 瘍		756.0	706.3	1285.0	686.5	599.5
2	2069	〃	〃	9	775.0	777.0	1225.0	921.5	303.5
3	1062	〃	〃	11	671.5	907.0	1504.0	747.5	756.5
平 均					734.2	796.8	1338.0	785.2	553.2
4		腹水肝癌	腹 腔 内 結 節 腫 瘍		748.0	455.0	1112.0	675.0	437.0
5	1059	〃	〃	11	829.5	542.0	750.5	509.0	241.5
6	2069	〃	〃	16	612.0	1181.5	1252.5	843.0	409.5
7	1058	〃	〃	19	493.0	567.5	1017.5	606.5	411.0
8	1062	〃	〃	11	557.5	1126.5	1428.0	1056.0	372.0
平 均					648.0	774.5	1112.1	771.0	372.1
9		腹水肝癌	皮 下 腫 瘍		462.5	512.0	864.0	482.0	382.0
10	2072	移植陰性 ラッテ肝			871.0	1560.0	1305.0	846.0	459.0
11	2079	〃			1050.0	393.0	1785.0	1090.0	695.0
12	1066	〃			1037.0	859.0	1372.0	860.0	511.0
平 均					969.5	937.3	1487.3	932.2	550.0
13		吉田肉腫			1017.5	496.5	1595.0	1065.0	530.0

- 註 1. 蛋白 P は微量であるため Delory の処理による測定を省略し RNA 分割に含ませた。
 2. 各単位は $\gamma/1g$ (湿重量), 各検体共 homogenate を用いた。
 3. ASP: acid soluble P. L. P.: Lipoid soluble P. NAP: Nucleic acid.

定量値が一定して測定に好材料である。磷酸の各分劃は移植陰性のラッテ肝に比し一般に値が低い。(第1表)

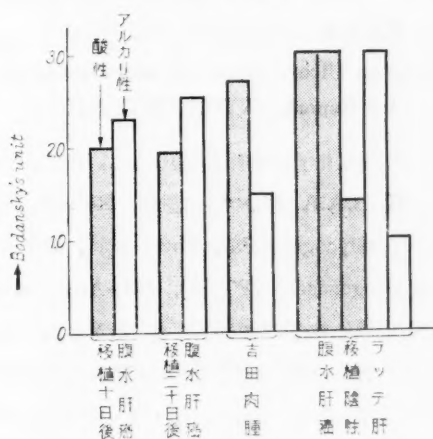
Phosphatase 組織化学 Alkaline phosphatase (Al-P) は塗抹標本では武内改良法, 切片は高松法により Acid phosphatase (Ac-P) は武内, 田上のアンモニア硝酸銀法によった。

Al-P は各肝癌島間及び島内各細胞間にも染色程度は種々で一定の法則は見出し難い。腫瘍細胞内でも細胞質周辺, 核側, 核膜周囲, 核内中央等で顆粒は彌蔓性, 限局性両者の不規則な中間型及び大きさも微細からやや粗大のものも見られる。いわゆる **Pari** では一般に円形細胞に強く扁平細胞に弱いが逆のこともあり, 両者の辺縁部, 接着部あるいは対側に強いことがある。

Ac-P は Al-P の如く肝癌島間, 島内腫瘍細胞間に見られた染色程度の差はそれほど著明でなく, 同一標本内の多核白血球, 単球よりも微弱で細胞内分布, いわゆる **Pari** における態度も Al-P の所見に比し著差を認めず一般に Ac-P は発現が微弱である。

定量 Al-P と Ac-P とでは顕著な差は見られないが, Al-P がやや多いようである。吉田肉腫では Ac-P の方が比較的明らかに多量である。いずれにしても移植陰性ラッテ肝に比して酸性, アルカリ性共に遙かに低い値をとる。

第 1 図



以上本腫瘍は核酸あるいは **Phosphatase** が組織化学的あるいは定量的に移植後経過に伴って一定の変化をする像に接しないのは吉田肉腫等のように比較的明瞭な發育経過をとらず複雑な経過をとるによるものと考えられ, 核酸ならびに磷酸代謝の関連についてはさらに今後の研究に俟ちたい。(第2表, 第1図)

第2表 腫瘍の Phosphomonoesterase 定量値 (mg/dl/1 hr)

Shinowara-Jones-Reinhart 法

No.	動物 No.	種 別	部 位	移植後日数	AC-P	AL-P
1	1034	腹水肝癌	結節腫瘍	6	3.630	1.900
2	1056	?	浮游腫瘍	11	0.756	1.132
3	1062	?	?	11	1.836	3.252
4	1062	?	結節腫瘍	11	2.808	3.732
5	2009	?	?	11	0.948	1.548
平 均					2.007	2.312
6	1058	腹水肝癌	浮游腫瘍	19	1.128	3.018
7	1058	?	結節腫瘍	19	2.750	3.720
8	1058	?	浮游腫瘍	19	2.650	2.900
9	2040	?	結節腫瘍	22	1.452	1.488
10	2040	?	?	22	1.250	1.540
平 均					1.846	2.533
(No. 1—10 全平均)					1.923	2.422
11	2 例平均	移植陰性 ラット肝			7.390	4.080
12	5 例平均	吉田肉腫			2.720	1.486

30. 胃潰瘍・前癌・癌の組織化学的研究 第1報

三富京子 (金沢大学医学部病理学教室)

Histochemical Study on Ulcer, Precancer and Cancer of the Stomach,
Ist Report. KYOKO MITOMI

胃癌形成の過程を、系統的な組織化学的検索法で追究した。基質系としては、Tyr., Try., His., Arg., R-SS-R-R-SH, B.A.A. 等のアミノ酸類, R-N-A, D-N-A, 糖蛋白 (Cytol 染色その他), 非 N 物質では Glycogen, Fat, Fatty acid, 酵素系としての Alkaline-, Acid-phosphatases, Dehydrogenases (TPT 法), CO₂-Anhydrase に亘るものである。これによって癌形成過程を、組織化学的に組織に即して、代謝の面より追跡し得るが、これにより癌の分類を形態学的にのみ行う従来の方法以外に、代謝系における特異性に基いても行われるべきであることを主張するものである。胃腺は、主・壁・旁細胞より成るが、Pepsin 分泌の活性度は Pyronin 染色, Tryptophane, Tyrosine 染色により、胃酸分泌の活性度は CO₂-Anhydrase 証明法により、Mucin 分泌の形像は諸 Mucin 染色法によりそれぞれ機能的に判断することができる。ところが癌化に際しては、これら諸細胞は独特な行動を示すが、この時現われる変調 (カタル、胃酸分泌の減増、ペプシン分泌の減増) は、臨床化学的に胃液検査によって推定し得ているが、組織化学的にはさらに、局所に即して確証し得るものである。私の検索例は、すべて千葉大医学部中山教授の御好意による新鮮材料で、胃癌約 60 例

(その他の腫瘍省略), かつ同一標本につき癌巣を中心に数カ所にわたり検索したものである。ここに教授の御好意を深謝したい。癌巣に近づくに従い, ペプシン細胞・塩酸細胞は次第に減少し, かつ私共のいう Cytol 変性に陥入る。これと共に胃腺細胞は著明な Cytol 物質を包含し始め (カタール並に Cytol 変性), これを B' 型細胞と規約した。次に胃腺細胞は好塩基性を増し始めるが, これを B 型細胞と規約した。これは一種の前癌状態を示すもので, このことは次に記す癌化細胞が有する諸種の特性を示し始める事実により推定し得る。また, 胃腺細胞の B 型化には一つの機序が認められるが, ここには詳述しない。癌細胞のうち, 最も一般的なものは, R・N・A, D・N・A の増加, 諸 Phosphatase の減少, Cytol 物質の著明な減少, Glycogen の減少, Tyrosine, Tryptophane の減少を伴うという型式をとる。しかし, この一般型以外に相当多数に代謝系上における異型が存する。従って, 代謝系の相違に基く分類が可能となる。異型としては, B 型細胞が癌化し始める移行部のみ P-ase 活性度の強いもの, 癌細胞に P-ase を著明に認め得るもの (Alk-P-ase, Acid-P-ase 像間にも相違がある), D・N・A の増加したもの, 前癌部位にかえて R・N・A の著明なもの, 癌巣に Mucin を強く有するもの, すなわち粘液癌 (これに胞体内に豊富なものと, 間質により豊富なものとあり), 諸種の Mucin が独特な行動をとるもの (ここには詳述しない), Tyrosine, Tryptophane が減少しないもの等をあげることができる。これらの組織化学的所見を, 前癌, 癌の横への拡がり, 粘膜面を五層 (表層部, 頸部, 体部 I, 体部 II, 底部) に分つての縦への拡がりにより整理してみた。その結果, 突然癌化するもの (Cytol 染色で確認), 前癌状態のかなり幅広く存

全 55 例	組織学的分類内訳	前 癌 状 態					膵管部	P・H		備 考
		0	1	2	3	4		↑	↓	
第 I 型 21	A 14, G 2, AG 2, S 2, AS 1	2	2	11	5	1	7	6	4	
第 II 型 15 小計 36 例	A 7, G 1, AG 4, S 3	1	1	7	4	1	9	4	2	Tyr. 1. Try. 1. DNA 1.
第 III 型 7	A 7	0	1	2	1	—	3	5	2	Tyr. 1. Try. 1.
第 IV 型 12 AP 6 AP, SP 6	A 7, G 1, AG 3, GS 1	1	1	3	3	—	5	6	2	Tyr. 1.

註 A: 腺癌, G: 粘液癌, S: 単純癌, AG: 腺-粘液癌, AS: 腺癌と診断しうるが, 単純癌の傾向をもつ, GS: 単純癌で粘液癌の傾向をもつ。

- ・前癌 0: 突然に癌化して前癌巣がない。1: 前癌巣が僅かに存する。2: 前癌巣が 2~3 cm, 3: 同じく 3~5 cm, 4: 潰瘍底より深部に癌浸潤がある。
- ・膵管部: 癌化に際して膵管部が濃厚に関連している。
- ・P・H↑: 癌化しない部分に主・壁細胞の増加がある, ↓: 減少がある。
- ・備考: Tyr, Try: Tyrosine, Tryptophane が癌細胞に減少していない。DNA: 癌細胞に DNA が極めて著明に増加している (それ以下のものは省略, RNA が前癌状態にかえて多いものが相当あるが省略した)。

するもの、反応相としてカタール、塩酸、ペプシン分泌に異常を伴うもの（この所見により既往の無または過酸症等を推定し得る）、あるいは胃腺潤管部が、未分化性の強いためにしばしば癌化の基盤となっている事実を実証するもの等の形像をとらえることができた。これらは、H・E 染色標本のみでは判断し得ないものが多い。

癌化に伴う代謝系上の変化を分類するには種々の方法が可能である。例えば、P-ases に基準を置いて分類すれば、癌化と共に P-ase 活性度の減少するものを第 I 型、P-ase に著変がないか極微量増加するものを第 II 型、B 型細胞が癌化する移行部にのみ P-ase 著明なるものを第 III 型、癌細胞に相当度に認め得るものを第 IV 型とすることができる。かかる四型につき、上に摘記した様々な所見群の頻度を大略統計してみると、次の如くなる。但し、個々の組織化学的所見を省略し、概略的な総括に止める。

31. 癌組織の組織化学的研究（第二報）

青木貞章、大根田玄寿、望月 昇、小林 勇、花房 厚（慶応義塾大学病理学教室）

Histochemical Studies on the Cancer Tissues. (2nd Report)

TEISHO AOKI, GENJU OONEDA, NOBORU MOCHIZUKI,
ISAMU KOBAYASHI, ATSUSHI HANABUSA

1) 第一報において、私達は人の癌組織について Mc Manus の過沃度酸 Schiff 液法 (PAS), Hale-Rinehart のコロイド鉄法等を用いて、腫瘍組織における多糖質を α (PAS, コロイド鉄共に陽性), β (PAS 陽性, コロイド鉄陰性), γ (PAS 陰性乃至弱陽性, コロイド鉄陽性) の 3 型に分類して、その人体癌腫例における分布を観察し、さらに各染色法を併用してこれら 3 型の性状を追求し、そのうち γ は特殊なものであることを認めた。しかし γ は水溶性でホルマリン固定材料では認められず、アルコール固定材料にのみ認められたが、第一報においてはアルコール固定材料が少なかったため 2 例において認められたのみであった。今回は 30 例の各種人体癌腫アルコール固定材料についてこの γ 物質を追求し、表示の如く 8 例においてこれを認めた。この物質は通常の粘素及び類粘素とは異なるものであり、一般に変性崩壊しつつある癌細胞の原形質に細顆粒状に認められるが、健全な癌細胞及び完全に壊死に陥った組織には認められない。

さらに今回は Butter Yellow 飼育による実験的自鼠肝癌を用いて同様の観察を行ったところ、肝組織の結節状肥大を認めるのみのときには肝細胞には 3 型とも見られず（少量の PAS 陽性のグリコーゲン顆粒は稀に認められる）、増殖した潤管部に α 型の増加が著明に認められるのみである。次いで肝癌が発生すると、その癌細胞には少量の PAS 陽性のグリコーゲン顆粒を認めるのみでコロイド鉄法は陰性であるが、この組織が変性崩壊してくると、原形質に著明な γ 型物質を認める。さらに進んで完全に壊死に陥ると再びコロイド鉄法陰性となる。こ

の白鼠肝癌を醋酸銅飽和酒精液または 1% 硫酸コバルト酒精液等にて 48 時間固定し、パラフィン切片を作り、これに硫化水素を通ずると各々硫化銅及びコバルトの黒色顆粒の沈着がやはり変性部の癌細胞の原形質内に著明に証明される。

さらにわれわれは中原法に従い、各種人体癌組織からトキソホルモンを抽出し、これに塩酸と黄血塩を加えると全例において沈澱が生じ、また隣タングステン酸によっても沈澱することを知った。この所見を切片に応用し、アルコール固定切片を 10% 黄血塩液に 5% に塩酸を混じた液に 24 時間入れ、水洗後 2% 硫酸銅液に入れたところ、胃癌、肺癌の各 1 例において、変性崩壊しつつある癌細胞の原形質内に褐色の顆粒を認めた。また 80% アルコールに 10% に隣タングステン酸を溶かした液に 37°C 12 時間入れ、硫化水素を通ずると同様部位に黒色顆粒を証明しうる。但し γ 型物質乃至銅、コバルト顆粒等に比較すると量的には少ない。すなわち癌細胞が変性崩壊すると、その原形質内に鉄、銅、コバルト等に親和性のある物質を生じ、さらにこの部に塩酸黄血塩法、隣タングステン酸法により沈澱する顆粒が存在することを認めた。これらの物質は癌細胞の崩壊によって生じた蛋白質の変性物質と考えられるが、その本態についてはさらに追求したい。

2) トキソホルモンの肝カタラーゼ減少作用を、われわれは本教室の西山・小林(勇)法(第 42 回病理学会総会発表)により組織化学的に証明した。すなわち人体癌組織より抽出したトキソホルモンをマウス腹腔内に注射し、22 時間後撲殺。冷アセトン・硫酸アンモニウム液で固

各種癌組織における α , β , γ の分布 (アルコール固定例)

部 位	種 類	α	$\alpha+\beta$	γ	γ と α, β 共存	重金属塩沈澱	例 数
胃 癌	腺 癌	1	3		2	1	4
	単 純 癌	3			2		3
	膠 様 癌	1					1
直 腸 癌	腺 癌	1	1				4
子 宮 癌	局 平 上 皮 癌			2			4
	腺 癌	1					1
食 道 癌	局 平 上 皮 癌			1			2
肺 癌	単 純 癌			1			1
	局 平 上 皮 癌						1
上 顎 洞 癌	単 純 癌						2
肝 癌	細 胞 癌					1	2
	胆 管 上 皮 癌	1					1
	副 腎 腫						1
細 網 肉 腫							3
計		8	4	8		3	3

定した肝のパラフィン切片にモノメチル過酸化水素と Schiff 液を作用させてカタラーゼを赤染し、正常対照マウス肝と比較してその減少を証明した。

3) 次に悪性腫瘍間質の組織化学的研究の一端として次の如き実験を行った。吉田肉腫腹水をラッテ背皮下に移植、5, 10, 15 日後その皮下組織を腫瘍近接部、遠隔部と別箇に剔出伸展標本を作製し、純アルコール固定 12 時間後 PAS 法及び Toluidine Blue メタクロマジー法を行い比較すると、近接部においては遠隔部に比し、細胞間基質において両法の陽性物質が著明に増量しているのを認めた。この物質は水溶性であり染色前 pH 7.0 の磷酸緩衝液 38°C 20 時間処置により高度に減量する。なお対照としてラッテ肝、脾の移植を行ったが陽性物質の増量を認めない。すなわち悪性腫瘍発育近接部においては水溶性の糖蛋白質の増加が認められ、Gersh 等の所見を別個な方法により追認した。

附 議

翠川 修： 演者は過沃度酸処理による PAS 染色を応用することにより Katalase の組織化学が可能であると結論されたようであるが、この方法によると普通の肝並びに星細胞にも強く PaS 染色が陽性である。この点を如何にして区別されたのでしょうか。

青木貞章： われわれの用いた肝カタラーゼの組織化学的検出法は、基質としてモノメチル過酸化水素を使用し、カタラーゼの作用の結果生じたフォルムアルデヒドにより Schiff 液を発色せしめる事を原理としたもので、過沃度酸等を全く使用しておらず、従って肝細胞内の多糖類は全く染出されません。

32. Triphenyl tetrazolium chloride (T. P. T.) による癌診断 並びに子宮癌における顆粒細胞

御園生雄三, 戸沢 澄, 浅井恒宏 (千大産婦人科)

Diagnosis of Cancer by Means of Triphenyl tetrazolium Chloride (T. P. T.), and Granular Cell in Uterine Cancer.

YUZO MISONO, SAYAKA TOZAWA, TSUNEHIRO ASAI

Triphenyl tetrazolium chloride (T. P. T.) は無色針状の結晶で水に可溶の物質であるが、これが還元作用を受けると、橙赤色板状の結晶で水に不溶、有機溶剤に可溶の formazan となる。この還元呈色反応を用いて、細胞の超生体染色を行い、子宮癌の診断に資することができる。すなわち腔分泌液の一滴と、T. P. T. 生理的食塩水溶液 (0.5~1.0%) の一滴とを混合し、37°C 20 分加温して検鏡すると、癌の場合は赤色顆粒の充満した細胞を見、非癌の場合はこの顆粒細胞の出現を、原則としてみる事がなかった。現在まで癌 192 例につき 94.2%、非癌 524 例につき 89.3% の適中率を得ている。(第 4 回日本産科婦人科学会総会、産科と婦人科 72 の 2, 産婦人科の実際 1 の 4)

この顆粒細胞の本態に関して次の知見を得た。子宮癌患者腔分泌液 (34 例)、ならびに剔出直後の子宮癌組織 (36 例) の Emulsion について、生のまま検鏡して見ると、顆粒または小球の充満した円形または楕円形の、主として中型細胞をほとんど全例において (95.7%) 見ること

ができた。試みに腔内容物中のこの生の顆粒細胞を目標として、癌、非癌の識別試験を行って見ると、癌 34 例につき 91.2%，非癌 249 例につき 91.6% の信頼率を得た。

この生の顆粒細胞は、同じ材料について同時に行った T.P.T. 陽性細胞と、形態的に全く相似である。また同じ材料を塗抹標本として、ホルマリンまたは Ciaccio 固定による Sudan 染色をして見ると、Sudan III により好染する顆粒の充満した細粒を見ることができる。その形態は、生のそ粒細胞、T.P.T. 陽性細胞と全く酷似したもので、同時に顆の核もヘマトキシリンによってよく判明する。

この 3 種類の顆粒細胞は、同一材料による、それぞれの標本の、単位面積における細胞出現の数が、極めて並行的関係にあることが知られた。これらの観察からこの三種類の顆粒細胞は、全く同一のものであると考えることができよう。

次に全別出直後の癌組織 54 例 (中 36 例は前実験と同一材料) につき、ホルマリン固定による凍結切片、または Ciaccio 固定による Sudan III 染色を行って見ると、全例において癌組織中に顆粒細胞を証明することができた。その形態は前の三つの顆粒細胞と全く同様であると思われる。その癌組織中における存在部位は、主として癌細胞の変性に陥ったような部分、ならびに円形細胞浸潤を伴った間質部に多いように思われる。

この顆粒細胞は、いずれの種類の観察でも、少なくとも二つの型があるように思われるので、その一つは、核が比較的小さく顆粒の充満したものであり、他の一つは核が大きく時に巨大であり顆粒は比較的少ないものである。後者は癌細胞自身と思われるが、前者の由来は目下なお不明である。

この顆粒はアルコール・エーテル固定においては消失するから、Papanicolaou の原法によっては観察することができない。また Simpson の方法による中性赤、ヤースス線には染らないし、鉄明礬ヘマトキシリンでも染らない。

一方、非癌組織におけるこの顆粒細胞の検索はなお例数が少ないが、正常腺、頸管、内膜、子宮筋腫等には未だこの細胞が見られていない。ただ頸管ポリープ、外陰 Papillom 等にこれに類似の顆粒細胞が少し見られた。

かくして、人の子宮癌組織においては、Sudan III 嗜好顆粒をもつ細胞が、ほとんど常に多数に存在し、これが腔分泌物中に剥脱してくるものであることが知られる。従って腔内容物について、生の観察、T.P.T. 反応、Sudan 染色等により、この顆粒細胞を検出することは、子宮癌の診断に対して臨床的に有意義であると考ええる。

附 議

牛島 實： 演者の示される T.P.T. 陽性細胞は、組織像における分布、並びに Sudan III 陽性のものと一致すること等より脂肪変性に落込んだ癌細胞と考えられるが、脂肪変性を呈しないものと T.P.T. との関係如何。

杉本顯俊： われわれも人体腫瘍の手術材料を用いて TTC 及び同系の Blue tetrazolium chloride

(BT), Neotetrazolium chloride (NT) による研究をすすめるに 100 例余り視察しました。癌細胞が一般に反応陽性に出る傾向の強いことは認めますが、必ずしも各種の癌に同様な傾向があるわけではありまんせ。

TTC の着色が細胞の還元作用と直接の関係がないとお話ですが、われわれが TTC, BT, NT を用いて *in vitro* 及び組織化学的方法で検索し得た限りにおいては明らかにこれらの色素の発色と組織の還元作用 (特に脱水素酵素) とは密接な関係があるものと考えています。詳しくは今春の病理学会に発表しますから御参照下さい。

33. 武田肉腫の墨汁, 異種蛋白, 抗体攝取について

南部正次, 安倍弘昌, 大久保進, 加藤元道

On the Phagocytic Ability of Takeda Sarcoma Cells (Charcoal, Foreign Protein and Antibody). MASATSUGU NAMBU, HIROMASA ABE, SUSUMU OKUBO, MOTOMICHI KATO

(Department of Pathology, Hokkaido University)

As it was already reported, Takeda sarcoma cells have phagocytic ability. That ability was most remarkable on rubbed Indian ink, while charcoals (animal and vegetable charcoals) ranked next to it because of their large dimension of particles (Table 1). The phagocytic ability was related to the dimension, density and quantit of particles. On silber colloid (collargol) also tumor cells showed a weak phagocytic ability. The vital staining of tumor cells was weak-positive in early transplantation generations but today it has become negative. When the charcoal bearing antiserum of rabbit against Takeda sarcoma cells were given in abdominal cavity of the rat bearing Takeda sarcoma, they were taken in tumor

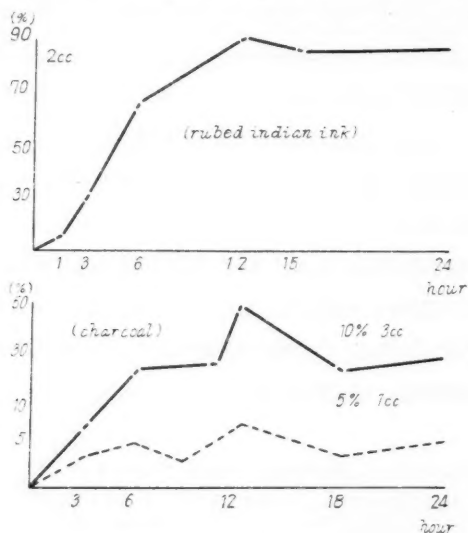


Table 1

cells earlier and more numerous than normal charcoals, also charcoals bearing egg albumin were taken similarly earlier when they were given to tumor cells in rat immunized against egg albumin (Table 2). This phenomenon is due to the fact that antigen-antibody reaction occurs in Takeda sarcoma cells as a reversed or as a natural allergy.

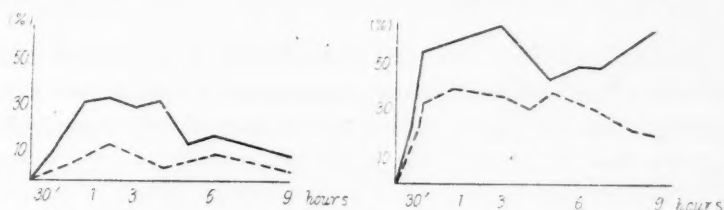


Table 2)

Charcoal bearing antiserum of Takeda-sarcoma

Charcoal bearing egg albumin

Further examinations were carried out by means of some foreign proteins and antibody on the phagocytic ability of tumor cells. When Takeda sarcoma cells were inoculated in rats immunized against egg albumin and several days after egg albumin was given again in abdominal cavity or in vitro, the tumor cells showed the agglutination to egg albumin (Table 3), and also when antiserum of the immunized rat was given to another rat bearing tumor cells, the agglutination is found in a definite time after the egg albumin was treated in vivo and in vitro (agglutinin titer 8-32 X).

Table 3 Agglutinin titer

	Natural allergy	Control
Takeda Sarcoma	8-64X	0-8 X
Monocytes	16-32X	0-4 X
Yoshida Sarcoma	0-16X	2-4 X

At the antigen antibody reaction, the tumor cells swelled, fat-degenerated cells increased and their protoplasm dissolved in a form of corona.

From the facts that Takeda sarcoma in immunized animals showed agglutination and degeneration by injection of antigen, it should be considered that tumor cells could carry a phagocytic ability on an antibody not only of its own but also that of another rat.

When serum of rabbit immunized against horse serum was given as antibody previously to animals bearing tumor cells and after a definite time the corresponding antigen (horse serum) (natural allergy), or reversely, when horse serum was given previously as antigen and then antihorse serum as antibody was applied (reversed allergy), tumor cells showed the agglutination in vivo and in vitro as Table 4 shows.

Table 4 Agglutinin titer

12—24 hours		natural allergy	reversed allergy
	Takeda sarcoma	20—40 X	20—80 X
	Monocytes	16—64 X	40—160 X
	Yoshida sarcoma	0 X	0 X

The degeneration of tumor cells was similar to that of the cells reacting against egg albumin. The agglutination and degeneration by horse serum treatment showed also to owe to antigen-antibody reaction (natural and reversed allergy) by which tumor cells absorbed foreign protein or antibody of other animals as a foreign protein and acted upon each of corresponding antibody or antigen.

So it was proved that Takeda sarcoma cells had phagocytic ability not only on foreign body but also antibody of homogeneous and heterogeneous animals and foreign protein.

Various characteristics, as mentioned above, of Takeda sarcoma cells were appreciated also in abdominal monocytes of rats. On the contrary, as Yoshida sarcoma cells showed no agglutination and degeneration by natural and reversed allergy, they did not have phagocytic ability on foreign protein or antibody.

(文部省科学研究費による)

34. 紡錘形細胞肉腫より形成せるラッテ新腹水肉腫(臼淵)について

臼淵 勇, 飯田俊徳, 安倍弘昌, 小関哲夫, 小杉七朗 (弘前大学病理学教室)

Studies on New Ascites Sarcoma (Usubuchi) derived from Spindle Cell Sarcoma of Rat. ISAMU USUBUCHI, TOSHINORI IIDA, HIROMASA ABE, TETSUO KOSEKI, SHICHIRO KOSUGI

武田肉腫の結節性腫瘍は一般に細網肉腫の構造であるが、一部において紡錘形細胞肉腫の部分がみられ、また1例において骨肉腫の所見がみられた(昭 27, 病理学会東部地方会)。われわれはこのことより逆に紡錘形細胞肉腫の腹腔内移植によって円形遊離の腹水肉腫がえられるのではないかと考えた。

1) Methylcholanthrene を Wistar 系ラッテ頸部淋巴節に注入することによって約6ヵ月後に局所に軟い腫瘍を生じ、急激に増大して拇指頭大となった。組織学的には疎性に配列した紡錘形細胞よりなる肉腫で、塗抹標本も大部分が紡錘形腫瘍細胞で、一部に円形に近いものが混在した。この腫瘍を8例の雄系ラッテ、2例の Wistar 系ラッテの腹腔内に細切浮游状で移植することによって、1例の雄系ラッテでは5日まで、他の1例の雄系ラッテでは10日目まで腹水中に武田肉腫第II期型に近い円形遊離の腫瘍細胞が出現し、核分裂もみられたが、その後消失治癒した。

2) Methylcholanthrene を椎系ラッテ大腿骨膜部に注入することによって約5ヵ月後に局所に硬い腫瘍を生じ、比較的徐々に増大し約2ヵ月後に鶏卵大の腫瘍となって死亡した。転移は全くみられない。組織学的には緻密な線維肉腫ともいふべき紡錘形細胞肉腫であった。塗抹標本は大部分が紡錘形腫瘍細胞で一部に円形のものがみられた。死亡までの間に数回に亘ってこの腫瘍は他の8匹の椎系ラッテの腹腔内及び皮下に移植された。4例の皮下移植は成功し、原発と同様の腫瘍を形成した。腹腔内移植は4例について腫瘍の細切片が注入されたが、およそ2ヵ月までは全く腫瘍細胞は出現しなかった。約2ヵ月後に全例において腹壁及び腹腔内に腫瘍形成が認められ、3例において腹水は出血性となり武田肉腫とやや異なる原形質の比較的広い円形核の腫瘍細胞が散在性に出現し、中1例においては核分裂も認められたのでこの腹水を日を追って10例の椎系ラッテに移植し、中1例において累代移植は成功し約10日で純培養の状態に至って新腹水肉腫(白濁)の基礎となった。

3) 新腹水肉腫(白濁)は現在まで13代、90匹について実験が行われている。腫瘍の腹腔内移植によって、約5日で純培養(腫瘍細胞約70%)の状態に増殖しおよそ移植2週間までの状態をつづけその後腹水は出血性となって増加し、腫瘍細胞の百分率は減少し、約3週間で死亡するものが多い。腹水中の腫瘍細胞は移植直後及び死亡前期には大型となり、多数の多核細胞を混ざるが、純培養の時は腫瘍細胞は小型となり多核細胞及び大型細胞は少なくなる。腹水腫瘍細胞の中性赤ヤース緑染色像は一般に不透明感はあるが円形の核が認められることが多く、原形質輪郭は一般に円形であるが時に腹腔内大食球にみられる細長の突起をみるものがある。中性赤及び微細のヤース緑顆粒は核周に強く散在性に認められる。腹水腫瘍細胞は移植初期及び末期、または細菌感染等によって集合する傾向が強くなり、このときは腫瘍細胞は槽円より紡錘形となるものがみられる。腫瘍細胞のギムザ染色所見は武田肉腫と類似するが種々の点で異なっている。腫瘍細胞は一般にきれいな円形で武田肉腫第II期にみられる如き小突起は少ない。時に紡錘形のものが混在する。大きさは極めて変化にとみ、小型のものは淋巴球よりやや大型の程度から、巨大のものは吉田肉腫、武田肉腫にみられる大型のものよりかなり大きい。原形質は豊富で一般に好塩基性であるが、第I期武田肉腫にみられた如き強塩基性のものは少ない。核は中心よりやや偏在の傾向があり、一般にほとんど円形で武田肉腫の如き陥凹を有するものは極めて稀である。核の構造は腹水大食球に類似しているが核質は一般により豊富で、塊状傾向が強い。核小体はほとんどみられない。墨汁摂取は武田肉腫より著明で超生体染色でみられる中性赤顆粒に大体一致してみられる。Trypanblue 生体染色も墨汁程ではないが明らかに陽性である。

ベルオキシダーゼ反応は陰性である。腫瘍細胞の染色体は極めて鮮明に染色されその数は大に変動し移植13日の一枚のAceto-dahlia-violet標本で100個の核分裂についての染色体数は最小のものは25より最大のものは350に及び、40前後と75前後に集中して多くみら

れた。V 型染色体も数は少ないが確実に認められた。腹腔内累代移植中に *Salmonella* 系の細菌の感染をうけて、不全経過を来した例を除けば全例が腫瘍死している。

剖検所見としては、20日前後で死亡した定型的ものは腹水は出血性で相当量にあり、腹腔内には大網及び全腹壁に無数の米粒大の結節を形成している。腫瘍転移は縦隔洞淋巴節には時にみられたが、その他の臓器では腹壁腫瘍が連続性に進入するもの以外には全くない。腫瘍細胞は末梢血には全くみられない。

組織学的には一般に原発と同様に定型的紡錘形細胞肉腫であるが、時に細網肉腫に相当する部分がみられ、2例において淋巴管腫の部分がみられ、また1例において血管腫の部分がみられた。腹水腫瘍の皮下移植においても同様に紡錘形細胞肉腫がみられ転移は全くみられない。

附 議

武田 進： 肉腫を腹水系とした場合吉田教授のいわれるような Pair 様形態のものは見られましたでしょうか。私は Pair 様形態は癌腫にかざられるものと思いますが。

丸山雄造： 武田肉腫観察中発生せる紡錘肉腫様構造を取る腫瘍を更に Ratte に移植せる時、本来の武田肉腫型の腫瘍が発生するや？ また紡錘型肉腫型の腫瘍が発生するや？

武田勝男： 紡錘形細胞肉腫は容易に遊離細胞になり難いようである、武田肉腫も増殖性の弱かった累代初期には容易に紡錘形化しこれを腹腔に与えても腹腔の紡錘形細胞肉腫化しても腹水腫瘍化し難かった。

最近武田肉腫は増殖性が高まるとともに紡錘形細胞肉腫化し難くなった。しかしこれを皮下に累代を重ねること 6~7 代で紡錘形化し、かつ腹腔に移植しても腹水腫瘍とはならず単に腹腔腫瘍をつくる。

腫瘍の分化と増殖態あるいは腹水形化は一定の関係がある。

白淵 勇： 武田君へ、腫瘍移植腹腔内に炎症性刺激があるときに腫瘍細胞が円形より紡錘形に変り、腹腔内正常大食球と *Haufen* を作って参りますが、一般には全く円形遊離の腫瘍細胞のみです。

丸山君へ、武田肉腫の紡錘形細胞肉腫型を腹腔に移植してしましたが、腹水武田肉腫型は生じませんでした。紡錘形細胞型より内形遊離型への可能性はあるが極めて困難ということです。

武田勝男教授へ、私達の新腹水肉腫を作るためにも数十匹のラッテを使用してはじめて成功したものです。

35. D. A. B. 飼與ラッテ肝癌の実験的生成と腹水型への転換

有路智彦 (東北大病理)

Experimental Transformation of DAB-Hepatoma of Rats into the Ascites Form. TOMOHIKO ARUJI

D. A. B 飼與ラッテ肝癌を乳糜状にしてラッテ腹腔内に移植すると腹水肝癌ができる。このことは先年吉田富三教授等により報告されたが、この実験をはじめてから今日まで、全体で肝臓結節数 34 個、動物数 25 例を試みた (表 1)。そのうち 14 個が腹腔内で移植陽性となり、うち 4 個から腹水肝癌ができた。他の 10 個は移植陽性であったが、結節を作るだけで腹水型にはならなかった。

腹水型になるというのは、腹水中に多数の“島”及び“Pair”が繁殖して、その腹水で移植できる形である。すなわちわれわれが組織学的に普通の肝癌と診断できるもの 34 個中 20

個は移植陰性であり、14 個は移植可能であったが、そのうちさらに腹水型になったのは 4 個しかないという結果になった。腹水型になる場合というのは最初に予想したより遙かに少なかった。

初めから原発動物で腹水型になっていて、その腹水で移植できたものがその他に 1 例ある (130 系)。また前述の如く腹水型になった結節 4 個中には同一原発動物から 2 個の結節を移植し、共に腹水型を作った例があり (AF. 108)、この動物の腹水中に少しく“島”が出現したので、この腹水を移植したところ、また腹水型ができた。すなわち同一肝癌動物から三つの腹水型が生じた例である。

現在以上の如くにして 6 系の腹水肝癌をこの研究室で作ったが (表 2)、この 6 系の腫瘍腹水をみると、六つ全部その顕微鏡像が同一ではない。すなわち“島”の数、“島”の大きさ、“Pair”の多さ、“島”と“Pair”の割合及び浸潤部の状態等にそれぞれ特徴があり、腹水による累代移植をつづけてもほぼそれぞれの特徴は保たれている。

現在まで最も長い系統で 70 代に及ぶが (108 系)、現在以上の 6 系中 130 系、180 系 (腹水を移植してできた 1 系)、7974 系の 3 系を継続している。

現在の 3 系のうち、130 系と 108 系とはよく似ているが 7974 系はかなりその像が違っていて、その腹水の標本をみてこれは何系の標本であるか大体識別がつくほど特徴を持っている。この各系によって動物の生存期間、移植率等も必ずしも一様ではない。このことは別に示説 133 番に梶原、井坂等とともに報告している。

以上の成績からみて、顕微鏡的に同じく悪性の肝癌と診断されるものでも、これに腹水型転換を試みると以上の如き著明な差異が認められることは興味深い事実である。

腹水型になる場合、その結節の組織像は腹水型にならぬ場合と如何に違いがあるか、各例についてこれを検討してみた。一つの結節から半分を移植し、その残りの部分の組織像をみた。顕微鏡的に検査した部分は移植した部分ではなく、それに最も近い部分であるが大体のことはわかる。

移植できた結節が 4 個あるが、その組織像にはかなりの相違があり、特に 7974 の如く充実性胞巣状の形をもつものと、108 の如く乳嘴状の増殖を示すものとは全く相異なる組織像を示しているので、どういう部分が腹水型になるのか結論をだすのは未だむずかしいと考える。

腹水型にならず結節型になった 10 例の組織像をみると、これらの中には前 4 個 (腹水型) の組織像に極めて類似の例があり、就中数例は腹水型になるだろうと想像したが、実際には不成功であった。

次に、大きな結節でありながら全然移植できなかった 20 個の結節は、定型的な肝癌の構造ではなくて、非常に変性の強い物、また肝癌 (Cholangioma) の構造を示すものが多かった。

なお腹水肝癌の浸潤した部分または皮下移植した部分の組織像は、それらの原発肝癌結節と

極めて共通点が多い。このことは最も注目すべき点で、この点を深く追求してゆけば、如何なる形の結節が腹水型になり易いか漸次はつきりしてくるだろうと考える。今この点を追求している。(この研究は在ブラジル日本科学後援会奨励金による)

表 1. 移植肝癌結節の移植成績

動物例数	結節総数	移植陽性結節数			移植陰性結節数
		結節型	腹水型	計	
25	34	10	4	14	20

表 2. 6 腹水型の系別生成過程

系	生成過程
108	結節 No. 1 → 腹水型 結節 No. 2 → 腹水型 腹水 → 腹水型
130	腹水型 → 腹水型
137	結節 (→結節→結節) → 腹水型
7974	結節 → 腹水型

附 議

武田 進： この演説で癌腫が腹水系になるための条件をお教え願えるかと期待していましたが、残念です。しかし多数のラットの中の 2, 3 匹に出来たのですから必ず条件がある事でしょう。吉田教授のいわれる Pair の二つの細胞が同種のものか、別種のものかという問題も、結局はここに帰結すると思います。この方面の今後の御研究を御願い致します。

吉田富三： Pair といっているのは Hepatom の場合に限ることで、この Pair の有無でもって一般に腫瘍の腹水型転換の成否を論ずる事は出来ないと思う。

36. 腹水肝癌の細胞形態学的所見

柴橋一雄, 吉田俊一郎, 三浦 基, 森 栄吉 (名古屋大学第一内科講座)

Cytological Studies on the Ascites Hepatoma. KAZUO SHIBAHASHI, SHUNICHIRO YOSIDA, MOTOI MIURA, EIKICHI MORI

われわれは、昭和 25 年以来、血液形態学を基盤として、臨床的な肝穿刺、就中、細胞形態学的な肝穿刺の研究に努めてきたのであるが、吉田教授のいわゆる「腹水肝癌」はわれわれにも非常に貴重な研究の対象であった。ここに、われわれの得た腹水肝癌に対する若干の細胞形態学的所見について述べたいと思う。

われわれも、機会あるごとに報告してきたように、butter yellow (DAB) によって白鼠に肝癌を作り、これを細胞学的に検討したのであるが、この肝癌を塗抹標本にしてみると、正常の肝細胞に較べて、はなはだしい異型化、腫瘍化を呈した肝細胞像を得ることができた。しかし、この場合、Kupffer 星細胞は塗抹標本上必ずしも奇異ではなかった。元来、星細胞は、病

的肝ではもとより、正常肝においても、かなり幅の広い形態上の変化のあるものであるが、また一方、特徴的な細胞学的形態をもつものである。すなわち、核網は粗であり、核小体は小型で不正形を示し、大小多数の中性赤顆粒を含み、こまかい糸状の糸粒体が中性赤顆粒の比較的集合するいわゆる Hof の部分を取巻いて散在している。また活潑な食喰性を示す細胞である。Butter yellow の実験的肝癌から作られた腹水肝癌のいわゆる“island”には、以上述べたような形態の特徴をもった細胞はみられない。

腫瘍細胞とは別に腹腔内に遊離する単核細胞——われわれはかつて吉田肉腫の研究において、これを β 細胞と仮称したのであるが、この細胞系は、別表のような細胞学的特徴をもち、非常に活潑な食喰能があり、核も核小体も小型で星細胞にかなり類似の細胞学的形態をもっているのである。

腹水肝癌を代表する island あるいは pair の細胞の形態について、われわれは多数の細胞形態学的方法を用いて検討したのであるが、結論的には、island 中の細胞とそれを取巻く細胞、あるいは、pair を構成する一個の円形の細胞とそれを抱きかかえる三日月状の一個の細胞とはなんら区別のできない細胞形態をもっているものと考えられる。

Island 及び pair を構成する腫瘍細胞は核は類円形で巨大な異型の核小体をもち、細胞質は嗜塩基性強くしばしば異型分裂像を示しこれらはすべて腫瘍細胞らしい特徴をそなえている。

中性赤-ヤームス緑超生体染色を行うと、微細な中性赤顆粒が、少数細胞質に広く散在しているものから、無数に細胞質に充満しているものまであり、星細胞のように大小の中性赤顆粒が散在する像はみられない。ヤームス緑顆粒は非常に微細であり、核を中心にして、かなり長い糸状のものまで多数認められる。この状態は Altmann-Schridde の染色でもよくみられるし、位相差顕微鏡でもよく観察される。

さらに、2, 3 の細胞化学的染色法をもって検討してみると、

Demel の中性脂肪顆粒は、腫瘍移植の初期には大きさの揃った小型のものが小數みられるが、末期になるにつれて顆粒の数が増加した大型のものが多数出現してくる。

Periodic acid Schiff の染色では、glycogen は一般に陰性であるが、時に滴状、斑点状の陽性物が散見される。

RNA は Giemsa 染色の嗜塩基性に一致し、DNA は核以外にはない。

Oxydase, Peroxydase 反応は陰性である。

次に、墨汁を腹腔内に注入して腫瘍細胞の食喰能を検討してみると、island 及び pair を構成する細胞には明らかに食喰をしたものはみられない。また墨汁を静脈注射して腹腔内腫瘍の腫瘍細胞を観察したがその食喰像はみられない。

なお、ゴルヂー体を検討してみると、肝細胞のゴルヂー体はきれいな complex form を呈しているが、腹腔内腫瘍の腫瘍細胞にも complex form を呈したものが多くみられる。

われわれは、かつて諸種制癌剤の吉田肉腫に対する作用を、細胞学的に検討したが、このたび、腹水肝癌及び吉田肉腫に **TEM (tri-ethylenmelamin)** を使用してみた。吉田肉腫では、細胞の著明な減少と同時に核分裂像も崩壊減少し、異型核分裂像の出現、大小の空胞の増大、裸核の出現、核小体の崩壊融解等起し、時間的に細胞のアメーバ様変性など変性像を示しながら、細胞は著明に膨大融解してくる。同様の变化は腹水肝癌の場合にもみられ、細胞の変性、崩壊、膨大は著明で、特に巨大なる腫瘍細胞が現れてくることは興味ある所見である。

Cytological findings of β -cell

	β -cell
Giemsa staining	
Cytoplasm	
Vacuoles	+
Azur granules	+
Basophilicity	+
Nucleus	
Size	small
Structure of chromatin net	coarse
Nucleolus	small
Form	polymorphic
Peroxydase	+
Supravital staining	
Neutral red	large vacuoles, brown
Janus green and Altmann st.	granular, little
Demel's granules (neutral fat)	large granules, almost ++
Hotchkiss staining	
Glycogen	seldom +
Polysaccharide	+ diffuse
Phagocytosis	+

附 議

吉田富三： 1) 島の周辺部の細胞には貧食作用が私共の観察ではみられた。なお注意してみましょう。

2) TEM の場合も染色体の変化が面白いのだと思う。原形質の方の変化はいろいろの場合に類似の変化が起ると思う。

37. 腹水肝癌の構造と増殖 広野 澄 (名古屋大学病理学教室)

On the Structure and Growth of the Ascites Hepatoma.

IWAO HIRONO

本研究に用いられた腹水肝癌は吉田教授のもとにおいてつくられたものである。腹水肝癌移植ラットの腫瘍腹水を連日採取し、アセト、ゲンチアン、ヴィオレット法及び生態観察法を用いて、その構造と増殖の仕方について観察した。

1) 島の形と大きさ、島の形は大別して円形～類円形で緊満した島(膨満型)と凹凸嚢入があり、分岐状を呈する島(分岐型)とに分けられる。膨満型島の大きさには一定限度があり、大約

100 μ ×70 μ 以上のものは極めて稀である。すなわち、ある程度まで膨満性に増殖してもそれからさきは分岐状に増殖する。一方分岐状島は軽度の彎入から極めて不規則な分岐状のものまで、種々の大きさがありまた環状のものもある。環状のものの成立は種々の移行像からみて細胞間隙の増大によってあるいは増殖端の融合によって生ずるものと思われる。

2) 島構成細胞の配列及び内皮細胞の存在について；島構成細胞の配列は島外周に一層の円柱状細胞が並列しさらに内部に石垣状に散子形細胞が配列し、いわゆる亀甲型を呈するものと島中心部にむかって放射状に配列するものが大部分であり、かかる島においては一見形態学上、内皮細胞と思われる細胞は認められない。今一つの配列は周辺部に一層の紡錘形の細胞の圍繞をみる場合であり、一応内皮細胞を考えさせられるが、かかる配列構造を示す島は非常に少ない。墨汁貪喰試験を行うに貪喰を示す島と然らざるものとあり、貪喰を示すものも軽度に過ぎず、また貪喰している細胞と然らざるものとの間に位置的にまた細胞形態学的にほとんど認むべき差異がなく Pair についても同様である。糖原染色においても、その有無については島単位による差異はあるが、島構成細胞の間には著明な差はない。島構成細胞の問題と関連していささか興味深く思われるのは腹水肝癌の一系統において島構成細胞中に *Leishmania* 小体と非常によく似た微小体の寄生が認められ、肝癌移植と共に累代されることである。本小体は同時に本肝癌移植ラット及びマウスの肝臓、脾臓等の網内系細胞内に寄生し、腹水肝癌中では多い場合にはほとんど大部分の島に認められ Pair 中に寄生していることもある。Pair に寄生している場合には一側の細胞にのみ寄生している。この事実は島中に網内系細胞の存することを傍証するものではないかと考える。またこの寄生体はマウスを経て肝癌と分離し吉田肉腫移植ラット腹腔内に接種すると、吉田肉腫細胞に寄生することも興味深い。

3) 肝癌島における有糸分裂像について；分裂像は主に島の周辺部にみられ、分裂像の有無またその多寡は島の大小及び形とは一定の関係はない。一個の島においてみられる分裂像は同一分裂期乃至は連続分裂期にあるものが多く、分裂像を示す島では少くとも分裂細胞2個以上を有する島が多く、その80%にこの現象がみられた。すなわち島構成細胞の分裂開始は島単位に定期的に行われるものであろう。

4) 島の増殖；分岐島の細胞配列を観察するに彎入によって区分されている各細胞集団はそれぞれに膨満型にみられる亀甲型乃至放射状配列をなしており、分岐的増殖は常に2乃至数個の膨満島を形成するように行われ、彎入の深いものでは、まさに数個の膨満島に分れんとしている像を呈している。移植後さかんに増殖している腫瘍腹水について毎日島の形の変動を観察すると、分岐島の増減と膨満島の増減は相反してあらわれる。すなわち膨満島は分岐島に移行し数個の膨満島に分れる。膨満島は細胞の増殖によって大きさを増しつつある一定の大きさからは分岐状に移行し、数個の娘島を生ずることによって島の増加が行われている。すなわち分岐化することはこの腫瘍にあっては単に島中心部細胞の変性乃至壊死を防止する合目的性を有

するのみならず、島の増加、すなわち腹水肝癌の増殖に対する手段となっている。先に述べた島構成細胞の分裂開始の定期性と同様に、島の糖原の発現に関しても、糖原を有する島では島中のほとんど全細胞に大体同程度に認められ、一方有しない島ではほとんど全細胞に認められない。このように島一個の機能は恰も単一細胞のそれに近似している。なお移植一代間において吉田肉腫の動きほど型的ではないが、大体次の傾向が認められる。すなわち移植初期においては移入せられた島の大半は小島に分割乃至は単一細胞に支散し、ために島は少なくかつ小型で膨満島が大部分であり、分岐島は単調である。一方 Pair 乃至島由来の単一細胞が多く、核細胞質共に好塩基性が強く、吉田肉腫の移植初期と同様に糖原のレース状出現をみる。増殖極期においては Pair 及び単一細胞は少なく、膨満島と共に極めて複雑な分岐島も多数にみられる。末期には液状成分多く島は比較的少ない。移植初期の島由来の単一細胞の中には分裂像を示すものもあるが、かかる細胞からの島復元の可能性に関しては目下観察中であり、先述の分岐島分割の像からして島復元能を有する最小単位を一応 Pair にもとめている。

附 議

梶原 運： 腹水肝癌の形態を「亀の子」状構造と生態観察によって決定するには、いろいろの点の考慮が必要と考える。また、島が分岐して新しい島が出来ると考えたい所見も見られるが、そうきめるにはもっと観察が必要と考える。

今井 環： 御話を伺っていると、腹水肝癌でも、私どもが人癌の組織像を基にして考えているように、その發育状況は固定的のものでなく、動搖があるように思われる。

翠川 修： DAB 肝癌の際星細胞の墨粒摂取能は3カ月頃より非常に不規則になる。病巣は悪性化すると、その部分は墨汁を、尾静脈または腹腔内に繰返し注入しても肉眼的に白色である。

一方、腹水肝癌の肝癌島ないしは Pair 細胞の墨粒摂取能を調べて見た場合、特に内皮系の細胞が特に強く墨粒を取っていると考えられる所見に接しない。また肝癌細胞と思われるものも墨粒を取っているものがあり従って墨粒摂取能によってこの種の兩種細胞を区別することは不可能である。

38. 腹水肝癌の細胞学的研究、特にその自由遊離系の実験的形成

田中達也 (北海道大学理学部動物学教室)

Cytological Study of the Ascites Hepatoma, with Special Reference to the Transformation of Hepatoma Island into the "Free Form"

TATSUYA TANAKA

著者 (1951) は先にシロネヅミにアゾ色素を投与し、その発癌過程における肝細胞の染色体構成を調査した結果、肝癌細胞には MTK 肉腫及び吉田肉腫と同様に特異な核型と染色体数 (牧野 1951, 1952) を有する細胞が存在し、これが肝癌の増殖の主体をなすこと、さらにかかる核型の変化はアゾ色素投与後 120 日~165 日前後に生ずることを明らかにした。しかしこの結果は多数の動物より得られた集計的結果であって、肝癌細胞の核型の決定は当然 1 系統の肝癌系について連続的に調査を進める必要がある。この目的のためには結節肝癌は移植、固定染色、特に染色体構成の観察のために多くの困難性を有するので、これを腹水系に置換すること

を試みた。その結果 2 系統の確立をみたので、以下この染色体構成、肝癌島の増殖過程及び、その自由遊離系の実験的形成について述べる。

1) 肝癌島の増殖：肝癌島は数十個の肝細胞と内皮細胞とによって作られた一つの細胞集団であるが、その終局的形態は 1 個の肝細胞と 1 個の内皮細胞との結合体である (吉田 1951)。今この分裂過程を生体観察によって追求すると、静止核の状態においては、内皮細胞は肝細胞表面に被覆的に附着する。またその表面を完全に圍繞する場合もある。肝細胞が分裂に入ると、まず内皮細胞の原形質運動が起り、これまで肝細胞に密着していた附着面を次第に縮小する。かかる運動は分裂の進行と共に増加し、分裂中期において極限に達し、その形態はほとんど球形に移行し、肝細胞との附着点も最小となる。一方肝細胞内原形質流動も次第に活潑となり、またしばしば原形質突起を現す。ミトコンドリアは繊細な小型棒状を呈して盛に細胞質内を流動する。染色体は分裂初期においては比較的不明瞭であるが、時間の経過と共に屈折率を増し、分裂後期への移行直前に最も収縮し、かつ明瞭な形態を現す。分裂がさらに進行して二娘細胞が形成された場合において、内皮細胞は依然球形を呈して肝細胞の 1 個に附着している。二娘細胞の分裂溝は完全に狭窄されるが、細胞が遊離することはほとんどなく、時間の経過と共に互いに密着する。この頃より内皮細胞の原形質の偽足運動は再び活潑となり、肝細胞の表面を移動し、分裂溝に侵入し、その空間を充填する。すなわち 2 個の娘肝細胞の間に 1 個の内皮細胞が陥入し、最も力学的に安定を得た球形に変形して静止する。一方内皮細胞も分裂増殖を営むが、この場合においても肝癌島を移動するのは内皮細胞であり、肝細胞の偽足による移動は余り顕著ではない。分裂に要した時間は前期 12 分、中期 32'、後期 4 分、末期 5 分であった。

2) 染色体構成：次に移植後より宿主の死亡にいたるまでの染色体をアセティツク・ダーリア、アセト・オルセイン標本によって調査した。その結果染色体数は最小 24 より最大 89 までの変異を示し、その中大多数のもの (70% 以上) は 39~48 前後の染色体を有し、その中でも最大の出現頻度を示したものは 45 を有するもので、これについて 43, 44, 46, 47 の順になる。さらに核型分析の結果この系統の染色体構成は次の如きものであることが明らかとなった。

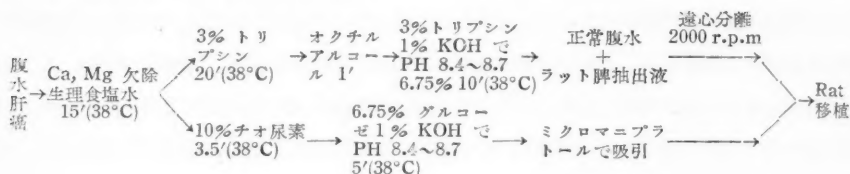
すなわち、 1V 型細胞 (28~31) R'S+(13~15) V's & J'S

2V 型細胞 (27~29) R'S+(15~18) V's & J'S

さらに興味あることは、これら 2 型の出現は累代移植の初期 (約 15 代) においては 1V 型が大部分をしめたのに対し 15 代以降においては 2V 型が逆に増加の傾向を示した。かかる現象は体細胞の癌化は、一群の細胞に生ずるものであり、累代移植の途中において不活性の系列は退化し、活性ある系列のみが残存する結果と判断される。以上の観察結果に基いて、肝癌細胞においても牧野教授 (1951, 1952) の癌の根幹細胞が存在し、この細胞が主体となって分裂増殖を営むということはもはや明確なる事実となった。

3) 自由遊離系の実験的形成：前述した如く、肝癌島は肝細胞と内皮細胞との結合体であり、

共に分裂増殖を営むので染色体調査に当っては両者を明瞭に区別する必要がある。しかしこのことは非常に大きな困難性を有するので、肝癌細胞の単一遊離系が得られれば極めて有利であると思われる。さらにこの問題は内皮細胞の悪性化決定の上にも興味あることであるので、その遊離実験を次の2方法に従って行った。



以上の2方法の中でチオ尿素法はトリプシン法に比し操作が簡単で、細胞を傷害することが少なく成功率は比較的高いように思われる。

以上の実験方法に基いて、新たに腹水肝癌の自由遊離系を得ることができたが、この系統が肝細胞によるものか、あるいは内皮細胞に由来するものかは現在のところ未だ明らかではない。しかし遊離実験中において肝細胞は比較的早期に変性に陥ること、及び自由遊離系の細胞核、細胞質の染色所見より考えると、これは内皮細胞由来のものではないかと思われる点が多い。このことの研究は目下実験中であり詳細は後日報告する。(文部省科学研究費による)

附 議

吉田富三：腹水肝癌を兩種の細胞に分離して自由細胞の癌を作りたいのが私共の目標であった。今日まで腹水肝癌中の自由細胞だけをマイクロマニピュレーターで移植する事を度々試みたが、未だ自由細胞型はできない。今のお話でも内皮型の細胞を単離して、異代移植のできる型ができての観察ならば非常に面白いと思う。このような場合一時的増殖があるから、確実に異代移植性である事がまず確かめられなければならないと思う。

39. 実験的肝癌形成過程における肝細胞並に内皮細胞系の機能

に関する研究 翠川・修, 富田隆介, 飯島 敏 (京大病院)

Studies on the Function of Liver Cell and Endothelial Cell System in the Course of Experimental Liver Cancer Production.

OSAMU MIDORIKAWA, RYUSUKE TOMITA, SATOSHI IJIMA.

昨年に引続いて、われわれは腫瘍の機能形態学的研究を行っているが、今年は特に実験的肝癌ならびに腹水肝癌を例にして検討した。

肝細胞に関しては Lipase を組織化学的に検索し、従来より考究されている Phosphatase 等のそれと比較検討した。すなわち Gomori 法により Lipase を調べた場合、正常白鼠肝では中心静脈附近の肝細胞に強く表われるが Butter yellow (D. A. B.) を投与すると1ヵ月頃より Lipase が全体の肝細胞に陽性となり3ヵ月頃まで次第にその状態が増強する。しかし3ヵ月頃からリパーゼの状態が不規則になり、結締組織により囲まれた肝小葉は色々の状態を示し、

全体が強く陽性のもの、ついに全体が全く陰性のもの、また周辺だけが陽性で中心部は Lipase が認められないもの等、いろいろになって多様性を示してくる。一般に結節性肥大(腺腫)等では反応が次第に減弱を示すようになるが、さらに悪性化するに従ってその減弱傾向はいよいよ顕著になるようである。一方胆管上皮の増殖している部分では Lipase 反応が全く陰性であり、肝細胞の孤在しているものでは反応が陽性である故、Lipase によってこれら兩種細胞の鑑別も可能のようである。

一般に Alkali phosphatase (A.P.) 反応は増殖した肝ならびに胆管上皮細胞に強く表われるが肝細胞が悪性化した腹水型になっても A.P. 反応の減弱は余り認められない。それに反して Lipase 反応は悪性化した腹水型となるに従い、糖原の場合と同様に減弱して行く点は注目すべきであると考えられる。

次に内皮細胞(星細胞)の機能に関しては墨汁注入実験を行って検討した。その結果 D.A.B. 投与3カ月頃までは星細胞の貪喰能の変化を認めないが、やはり結節性肥大あるいは腺腫が発生するに従って、その所見は不定になり、約5カ月頃より病巣が癌性化すると共に、癌病巣部の墨汁摂取量は減少し、墨汁注入後も、その部分だけは肉眼的に白色を呈している。

また腹水肝癌で Knoten を形成している部分は、連日一週間にわたり約3ccの墨汁を静脈あるいは腹腔内注射しても肉眼的には白色であり顕微鏡的に検索しても墨粒はほとんど認められない。われわれは腹水肝癌の腹水中に浮遊している細胞群の墨汁貪喰能を Giemsa, 改変 Giemsa, Gentianaviolett 染色標本により、あるいは生体観察ないしは位相差顕微鏡によって精査したが、肝癌島の中で、特に多量の墨汁を取っているような所見を示す細胞は見当らなかった。従って、われわれは墨汁摂取能を基礎とした腹水肝癌の細胞二元的構造説に疑問をいだき、さらに組織化学的方法に訴えて腹水肝癌の切片ならびに塗抹標本を検索したのである。

腹水肝癌の切片標本では、糖原染色(-), Lipase(-), Alkali phosphatase(+), R.N.A. (+)の結果であり、塗抹標本では肝癌島及び Pair 細胞で糖原染色は陰性であるが、R.N.A., A.P. 等はすべて陽性であり、しかも肝癌島あるいは Pair 細胞の中、特に核の細長い内皮系と考えられている細胞系には、R.N.A., A.P. 共むしろ強く陽性である。この所見は普通の Giemsa 染色の場合と同じであり、特に Pyronin-Methylgrün 染色による R.N.A. が内皮系と目される方に強くでることから、この種の細胞系を星細胞または内皮細胞系のものと考ええることは不都合のように思われる。

われわれはなお腹水肝癌の細胞構成を知るためには特に肝癌島の細胞について十分細胞学的な研究を行わねばならぬと考えた。しかし従来までの Giemsa 染色等ではどうしても集合している細胞は全体が濃染し、また Gentiana violet 法を用いた場合核小体等はよくわかるが、集団細胞の細い点はどうもなかなかわかり難い。

われわれはこの点を克服するために Giemsa 染色の前に 1N HCl で 60°C 4分処置を行っ

た。この方法によると細胞集団の検索にははなはだ都合がよく、核の微細構造も一つ一つ明瞭である。これによって肝癌島の細胞構成を詳細に観察した結果、特にその細胞群中には上皮性ならびに内皮細胞系の細胞が併存することを積極的に支持するような所見を認めることはできなかった。

上述の如く、① 墨汁注入実験、② 各種組織化学特に R.N.A. の所見、③ 改変 Giemsa 法の所見、④ Gentiana violet 法による核小体所見。ならびに ⑤ 生体観察ないしは位相差顕微鏡所見を総合して考按した場合、われわれは肝癌島の周辺や Pair の一方にみられる核の細長い三カ月形細胞は圧迫された肝癌細胞の側面像をみているのに過ぎないのではないかと想像している。

最後にわれわれの用いた改変 Giemsa 法について二、三つけ加える。この方法は ① 集団細胞群の個々を非常に明瞭に染め出す。② 核の染色性が非常に良好で特にその微細構造ないしは有糸分裂像が非常に鮮明である。③ 方法が非常に簡単で全製作に要する時間はせいぜい 30 分位等の利点をもっているものであり、特に喀痰または Vaginal Secret 中の腫瘍細胞検出にははなはだ都合である。その他尿中のあるいは胸水、腹水中の特に変性して染色性の不良になった細胞もよく染り臨床の面にも広く利用されることを希望している。

40. 癌における封入細胞 (Inclusion cell) について

武田 進, 故海野源太郎 (京大荒木外科及び病理)

On the Inclusion Cell in Cancer.

SUSUMU TAKEDA, GENTARO UNNO

癌細胞が異常細胞分裂を行うことは周知の事実である。その一型に分裂した細胞が他方の細胞内に封入されてしまう分裂型式がある。われわれはかかる細胞を封入細胞 (Inclusion cell) と命名した。従来この異常分裂は類癌に報告されている。封入された細胞に増殖力が強く、内から分裂し、できた細胞は漸次外側に圧迫されて渦巻状となり、癌球形成に与ると説明されている。しかしこの異常分裂は類癌特有の所見でなく、われわれの材料では腺癌にも見出されている。胃癌、膵臓癌の癌性腹膜炎腹水、乳癌大乳管内増殖巣、縦隔竇腫瘍 (恐らく腺癌) 等に認めた。位相差顕微鏡で検しても封入されていることは明らかで、一般に封入された細胞の方が増殖力強く、しばしば分裂像をみる。類癌同様三重、四重に包まれたものが認められ、両細胞間に癌細胞の分泌能によると思われる間隙があつて、原形質突起をもって相互に連絡する細胞間橋様構造をいた胃癌癌性腹膜炎例があつた。

かかる封入細胞の異常分裂機序を案ずるに、その出現は癌細胞に限られ、肉腫細胞には見出されていない。また類癌のものは別として、腺癌のものは腹水とか、管腔内とか、支持組織のない液中浮游細胞に見出されている。全く支持体のない液体培地では細胞分裂は不能であると

する組織培養の常識から考えて、液中癌細胞の分裂能がこの不利な条件に打克って分裂した時、細胞の分離障害により封入細胞ができるものとする。胃癌人体例標本から種々な異常分裂型をその異常程度の順にあげると、① 核分裂障害による巨大細胞形成。② 原形質分裂障害による巨態細胞形成。③ 核、原形質分裂が行われ、細胞の分離障害が高度の場合には封入細胞を形成する。④ 封入細胞超生体染色図(ラッテ腹水肝癌)、宿主細胞は封入細胞の寄生と、機械的圧迫により退行変性に陥り、多数の不染色空胞をみるが、内皮細胞に認められる中性赤空胞は認められない。⑤、⑥ 封入細胞は増殖力強く、しばしば宿主細胞膜を破り、⑦ と同様の形態をとり得る。⑦ 細胞の一部に分離障害のある場合で、細胞膜の一部が分離困難な状態にあり、両細胞の増殖力に差異のある時は、強い方は弱い方を圧迫して Pair 様形態をとる。⑧ 正常細胞分裂、の順となる。

次に細胞の分離障害について考えてみる。封入細胞は宿主細胞に完全に包まれ、外界より遮断されているのであるが、如何なる方法で栄養を摂取しているのであろう。ここに問題となるのは位相差像に認めた細胞間橋様構造である。細胞間橋をもって宿主細胞と原形質の連りを持っていると考えると説明に都合がよい。かような類似は重層扁平上皮の棘細胞層以上の細胞間橋に求められる。封入細胞が類癌に多数見出されるが、かかる扁平上皮細胞の性格が封入細胞を形成しやすい条件の一つになっているのかも知れない。正常腺細胞は細胞膜で密接しているが、相互間の連絡がないとはいいい切れない。最近の細胞膜モザイク説から考えても細胞間の連りは当然考え得る。この細胞間流通路が形態学的に強固になるには細胞膜が強固にならぬ必要がある。その極端な例が扁平上皮の細胞間橋であろう。またこのことは腫瘍が腹水系となる条件と一致しているかも知れない。このある程度の強固な細胞間の連りが、Pair 様形態をつくる重要因子であると思う。外胚葉性細胞のこの細胞間の連りが癌腫の癌蜂巣を形成し、その間へ嗜銀線維が入り込めない理由であって、癌細胞と肉腫細胞、引いては外胚葉性細胞と中胚葉性細胞との本質的差異ではなかろうか。この問題は腫瘍の形態学の本質にふれる極めて重要な問題であるので、多数症例の検索を待って結論をだしたいと思う。

〔附〕 ラッテ腹水肝癌の吉田教授のいわれる Pair も内皮細胞と肝細胞との結合体ではなく、同種肝癌細胞の異常分裂であって、人体例同線略図 ③、⑤、⑥、⑦ の総括に過ぎない。両細胞を細胞学的に別種の細胞と看做すべき根拠は何もない(演 40 参照)。前述人体例と異なる点は両細胞間に間隙なく、密着している点で、その間の精密構造を検し得ないが、前述同様ある程度の細胞相互間の連りがあつて、容易に分離し得ない状態にあるために Pair 様形態をとるものと考えています。

附 録

吉田富三：われわれが腹水肝癌において Pair なるものを持ち出しているのは、すでに度々記載した通り、Hepatom の組織像の分析から、斯くしなければならぬという推論も加っている。Endothel と Epithelial の細胞とを形態、細胞化学その他の方法で確実に区別するには種々問題がある。今日も多く報告があった通りである。今 Pair の本質について説があつたが、われわれがなお最初の考えをすてない最大の理由は、Pair 1 個あれば移植ができるのだが、遊離性の細胞では、今日までどうしても

移植できない事である。Pair 1 個あれば肝癌は成長するが、1 個ずつの細胞からでは肝癌にはならないと——少なくとも現在は——認めねばならない点である。これは肝癌に特殊の問題として提出されたのであるから、癌一般の所見と一語に論ずると混乱が起るのではないかと思う。この問題は癌の組織学上基本的な問題を含むので、これが今日の如く盛に研究された事は感謝に堪えない。ゆっくり解決したいと思う。

牛島 壽： そうした Cancroid 等に多く見られる型の所謂封入体は Perle の部、Meningioma 等にも見られるもので、それらは細胞の成熟分化むしろ癌化の現れであると思われる、腹水肝癌の場合とは別に取扱われるべきであろう。

楊京 璽： 演者が包入細胞と呼んでいる方の細胞が分裂している像と内皮細胞と考えている方の分裂している像も決して少なくない。Pair と呼ぶ細胞にもいろいろの形の変化があって、演者が封入細胞として示したのとは異なる Pair も少なくない。

天野重安： この問題は癌腫の塗抹診断の研究から出発したもので、故海野君と武田氏との5年来の観察に基き、Pair 問題に取つてからも3年を経ている。その資料を集めて外科の武田氏が研究を続けているので決して一日の論ではないことを銘記されたい。今日到着した論は (1) 癌細胞の構造の病理学的な根本問題にまで発展しており、(2) 「上皮細胞の胞体性交通」の重要問題を示唆しており、(3) 何故に好銀繊維が癌細胞の内部に侵入しないかという事にも関連し、単なる Pair の問題ではなくなったし、またそれとして重大な関心を払わねばならない。

森 茂樹： 腹水肝癌を構成する腫瘍細胞中にしばしば見られるペーア細胞の細胞学的の性状を討議の対象としているが、本問題は腫瘍学上の極めて重要な課題であるから、多数の研究者が腰を入れて落付いて検討すべきものであると思われる。本問題を解決するに適切な腹水肝癌の如き特殊性状の癌腫が造られたということは、わが日本の癌学会に与えられた好機縁であって、学会のため祝すべきことである。

41. 四倍性細胞癌の核学的研究 吉田俊秀 (国立遺伝学研究所)

Karyological Study on the Tetraploid Tumors in the Rat and the Mouse.

TOSIHIDE H. YOSIDA

ここにいう四倍性細胞癌とは、腫瘍細胞の大部分が四倍性の核型を構成している腫瘍に名づけたものである。ラット及びマウスにおける核学的研究は多い。たとえばラットについては吉田肉腫、MTK 肉腫、弘前肉腫等の核型が詳細に研究されているが、全て 2N 性であった(牧野、吉田、加納、田中 1948-1952)。マウスについては、著者 (1952) は MY マウス癌において 2N 性の癌であることを発表した。ところが、この反ラットの武田肉腫、マウスの滝沢ヒノン癌及びエールリッヒの腹水癌が四倍性細胞癌であることを発見したので、それら腫瘍の核学的研究について報告す。

〔I〕武田肉腫(ラット)： 癌細胞における中期の核分裂像から二倍性細胞 ($\pm 2N$)、四倍性細胞 ($\pm 4N$)、及び高倍性細胞の出現頻度を調査した。一例をあげると、調査全細胞の 127 個の中、四倍性細胞は 106 個 (83.4%)、二倍性細胞は 14 個 (11.9%)、高倍性細胞は 7 個 (5.5%) であった。以上の観察の結果から、武田肉腫の大部分の細胞は四倍性であることがわかる。これら四倍性細胞が正常に分裂し得る能力があるか否かを調査する目的をもって、四倍性細胞における分裂型、異常型、及び崩壊型の 3 型の出現頻度を調査した。結果の一例を上げると、先に調査した 106 個の四倍性細胞の中、分裂型は 57 個 (53.7%)、異常型は 20 個 (18.6%) 及び

崩壊型は 29 個 (27.3%) であった。以上の結果から、半分以上の四倍性細胞が正常に分裂し得る能力のあることが推定される。ここに 26 個の細胞における染色体数を正確に調査したところ、84 個の染色体をもった細胞が最も多く観察された。調査した細胞の数が少ないのではつきりしたことはいえないが、少なくとも ± 84 の染色体数をもった細胞が武田内腫の母系細胞であると考えられる。最後に、 ± 84 の染色体をもった 7 個の細胞の核型分析を試みた。それら 7 個の細胞はそれぞれ 76, 80 (2 個), 82, 84 及び 86 個の染色体をもっていた。特に注意すべきことは長大なる J 字型の染色体が調査された 7 個の細胞の中、5 個の細胞に観察された。大型の V 字型染色体も 1 個あるいは 2 個観察され、また小型の V 字型染色体も 20 個前後含まれているのが観察された。

〔II〕滝沢ヒノン癌： 滝沢ヒノン癌は約 77% が四倍性細胞 ($\pm 4N$)、18% が高倍性細胞、残りの 5% が二倍性細胞 ($\pm 2N$) であった。次に染色体数を調査したのであるが、染色体数は 34 から 80 までの変異があり、特に 75, 76 の細胞が多数観察された。染色体数がマウスの正常染色体数 $2N=40$ の倍化した 80 個よりも少ないところに出現の山のある理由については後でべる。

マウスの体細胞における正常染色体は全て棒状であるが、四倍性のヒノン癌細胞の中には多数の V 字形染色体が観察された。V 字形染色体は形態により小型、中型及び大型の 3 型に区別することができる。小型 V 字形染色体はその出現が変異に富み、その形態的特徴から、これらの染色体は短い棒状染色体の一時的及び表面的な変化で、中部附着の染色体ではないようである。大型 V 字形染色体は出現の数において変異に富み、また 3 本式は 4 本の長い棒状染色体が末端部に附着した形態をとる場合も観察された。これらの観察から、大型 V 字形染色体は明らかに長棒状染色体が末端部に附着した一時的な形態的変異ではないかと考えられる。先にのべたように、ヒノン癌の母系細胞における染色体数が 75, 76 のところに出現の山があった。これは大型の V 字形染色体を一本の染色体として数えたためである。次に、中型 V 字形染色体は観察されたほとんど全ての細胞に 1 個あるいは 2 個含まれていた。V 字形の一方の腕が他方の腕よりもやや長いようである。この染色体の現れた原因については不明であるが、核型分析されたほとんど全ての細胞に 1 個あるいは 2 個含まれているという事実には重要な意味があろう。

〔III〕エールリッヒの腹水癌： この癌も観察された約 90% が四倍性細胞であった。四倍性細胞の約 68% が正常に分裂するいわゆる分裂型の細胞である。四倍性細胞の染色体数は 80 前後のものが最も多い。80 前後の染色体数をもった核型を調べてみるとほとんど全ての細胞に 1 個の V 字形染色体が観察され、稀に 2 個存在する細胞もあった。V 字形染色体の大きさはヒノン癌でみられた場合の中型 V 字形染色体にほぼ等しい。

以上を要するに四倍性細胞癌の核型構成は正常体細胞の核型と著しく異なっているラットの

武田肉腫においては1本のJ字形染色体が現れ、マウスの2種の腫瘍においては中型のV字形染色体が1個稀には2個存在していた。

附 議

相沢 幹： 武田肉腫に見られる大型J染色体は昨年秋の観察では、大型V染色体とは無関係に約30%に見られた。しかし最近の観察ではJ染色体の出現が見難くなった。累代移植の時期や、種々の条件で武田肉腫に斯る核学的の変動が見られたでしょうか。

武田勝男： 武田肉腫のJ型染色体がある事は昨年報告したがJ型がVの変化と考えるか、独立した型と見るかおうかがいしたい。

宮地 徹： おしらべになった腫瘍の染色体数とその移植性との関係はいかがでしょうか。

42. 弘前系腹水肉腫の染色体(2), 特に種族細胞の細胞型に

関する研究 加納恭子, 牧野佐二郎 (北大・動物)

Further Study on the Chromosomes of the Hirosaki Sarcoma, with Special Regard to Several Types in the Strain Cells of This Tumor.

KYOKO KANO, SAJIRO MAKINO

われわれは昨年の本学会において、弘前系腹水肉腫における種族細胞の染色体特性について予備的調査を発表した(加納・牧野 1952)。すなわち、弘前系腹水肉腫(以下弘前肉腫と略す)の種族細胞群の中には染色体構成上から特徴づけられる、少なくとも4の細胞型(2V型, 3V型, 4V型, 5V型)が存在することを指摘した。これら各型の細胞はさらに染色体数に関して区別し得るのみならず、分裂能の点よりも明らかな差異が認められる(加納 1952)。

今回はさらに、累代移植を通して各細胞型間の出現頻度の変遷、ならびに単一細胞移植実験(石橋・細川法 1951, 1952)より得た細胞型の分離系の染色体等について二、三の結果を得たのでここに報告する。

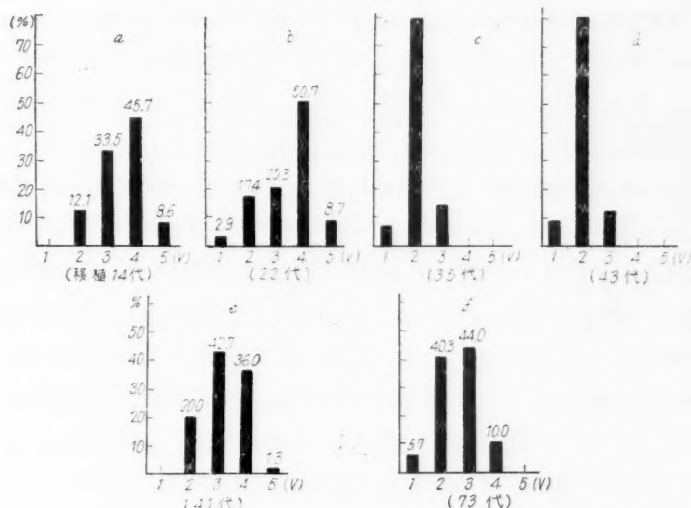
1) 累代移植における種族細胞の出現頻度： 前回の報告の際、われわれは移植世代のやや離れた2例(累代移植14代, 22代)について細胞型別に出現頻度を示したが、その結果は両者とも4V型細胞が最高頻度で、これに次いで3V型, 2V型, 5V型の順位で出現した(第1表a, b)。しかしその後の累代移植において、かかる出現頻度に急激な変化を生じたことを知った。移植35代の宿主に基いた観察では、その大多数が2V型細胞で占められ、4V型, 5V型細胞は全くみられなくなった(第1表c)。また便宜上1V型細胞を加えた(牧野・加納 1953)が、この出現は少数にとどまった。43世代(第1表d)においても、この状態はほとんど同様に維持され、観察した限りにおいて細胞は1V型, 2V型, 3V型の3型に減少した(この系統は45世代で断絶)。

一方、かかる突発的变化の原因追求のために、再度弘前大学保存の腫瘍株の分譲をうけて、平行的に調査を進めたのであるが、調査例(概算により移植41世代に相当)は上述のd例とほぼ同世代にもかかわらず各細胞型の出現には緩慢な変化がみられたに過ぎない(第1表e)。

しかしながら、4V型及び5V型細胞の衰頽に反し2V型、3V型の増加が認められ、かくの如き傾向は30代を経た腫瘍(移植73代)においてさらに強調された(第1表f)。後の系統に生じた各細胞型の変遷は前者ほど極端ではないが、移植世代の後期にすすんで次第に2V型細胞の優勢を示す現象は興味ある事実である。これに酷似した事実はMTK肉腫Iにおいても見出された(牧野・加納 1953)。

2) 細胞型分離系における染色体： 弘前肉腫の種族細胞に果して上述の如き細胞型を分類しうるか否か、つまり数系統を含む種族細胞の存在意義に対する実験的裏付けの目的をもって、細胞1個移植より増殖した腫瘍細胞ならびにその累代移植系について染色体を調査した。移植に成功して現在保持されているのは2系統である。その調査結果は第2表に示した通り、A系で

第1表 弘前系腹水肉腫の細胞型別にみた出現頻度



第2表

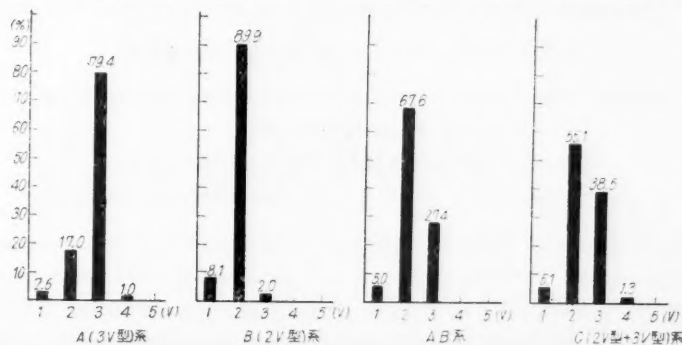
細胞1個移植による系統

第3表

二重移植による系統

第4表

細胞個移植による系統



は3V型細胞，B系では2V型細胞が増殖の主体をなして出現した。換言すればAは3V型系であり，Bは2V型系であることは明白である。この際他の細胞型に含まれた細胞は，吉田肉腫において牧野(1951, 1952)が証明したように種族細胞の異常分裂により派生する異常型細胞と考えられる。実際大型V染色体のみをみても，染色体の不分離，核板外放出，あるいは切断の如き現象に少なからず接する。しかしながら異常に陥った細胞が増殖に関してあくまで二次的意義を有するにすぎないことも結論できるようである。さきに述べたように，種族細胞の各型の間には変化あるいは衰微の徴がみられるために，最初推定した5型すべての分離系を確立することはできなかったが，各型細胞の有する分裂能力の差違を実験的に証明する目的をもって，A, B両系の二重移植を行った。まだ実験例が少ないが，第3表に示す通り，2V型と3V型の両細胞が共存するけれども，前者の出現は後者をはるかに凌駕する結果となった。今一つ細胞2個移植の1系統Cにおいては，2V型細胞と3V型細胞によって構成されることが認められた(第4表)。A, B系とC系とはいずれも2V型の優勢な点で近似するが，単一細胞型系(A, B)に示された事実を考慮すれば，2V型には3V型派生の異常を含む可能性のあることにも注意を要する。詳細はなお今後の研究に俟ちたい。

以上現在までの調査結果を総合すれば次のことが考察される。牧野(1952)は吉田肉腫及びMTK肉腫の研究から，癌化は正常組織における体細胞の染色体の突然変化に基く細胞の自律性の獲得によるもので，かかる突然変化は体細胞の1個乃至数個に生ずる可能性を指摘した。弘前肉腫における数型の種族細胞の存在はこれを裏書するものと言えよう。さらに各型細胞間に示された出現頻度の差と累代的変遷とは，突然変化した細胞の分裂能に優劣があり(恐らく細胞質と核との平衡関係より)，これが累代移植を重ねる間に能力の乏しい細胞は退化の経路を辿り，活潑な細胞のみが撰択され種族細胞として維持されてゆくものと解釈できる。弘前肉腫においては2V型細胞が最も平衡を保った旺盛な細胞として淘汰される傾向がうかがえるようである。(文部省科学研究費による)

43. 吉田肉腫細胞分裂像観察に際して得られた二，三の興味ある所見について 丸山雄造，石井善一郎

Several New Findings from Observations on Cell Division in Yoshida Sarcoma.

YUZO MARUYAMA, ZENICHIRO ISHII

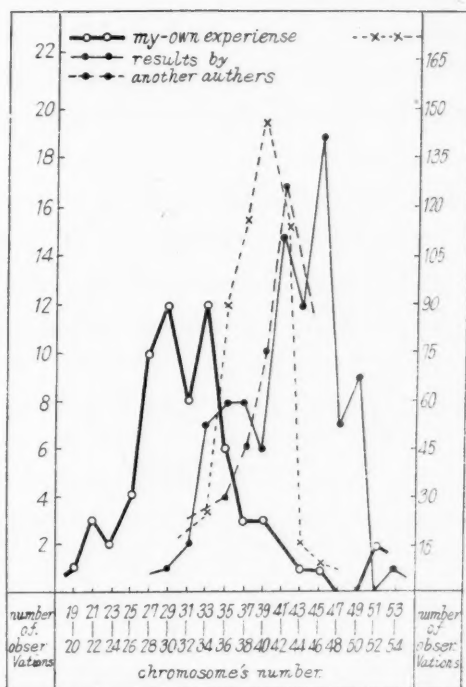
(Department of Pathology, Shinshu University, Matsumoto)

Since the discovery of Yoshida sarcoma, several reports have been published in Japan concerning various abnormal cell divisions or chromosome figures of Yoshida sarcoma cells. Our study was done by smear-preparation of non-treated ascites of Yoshida sarcoma, stained with Giemsa, acetogentian-violet, etc. The

following abnormal chromosome figures and cell divisions as reported in the past were reaffirmed by us: Abnormal chromosome number, peculiar forms (V- or J-shaped chromosomes), adhesion, swelling, contraction, vacuole formation, rosary-like deformities, spherical deformation, disintegration of chromosomes caused by abnormalities of chromosomes themselves, and displacement, dispersion of chromosomes on the equatorial plate, dislocation, winding of the axis, multi-polar and unequal divisions, precedence or delay of disjunction, non-disjunction, bridge-building, etc., caused by abnormalities of the cytoplasm. We discovered further, in one strain, new types of chromosomes figures, named by us "Chromatin Pycnosis" provisionally, where the condensed, pycnotic small masses of chromatin, spherical, elliptical or massive in shape, were arranged in rows or interspersed independently in the non-pycnotic matrix, normal or somewhat swollen in shape, stained faintly with Azur.

The Chromatin Pycnosis is supposed to be one kind of chromosome degeneration and to have intimate relation to the above mentioned irregular staining or rosary-like deformities of chromosomes, especially to the latter.

Concerning the strains we used, we found the chromosome numbers fluctuate most frequently around 30-34 (min. 19 max. 203) as shown in Fig 1, while those reported by Makino and others show the peak at 40-42 near the normal number. Another question is about the V-shaped chromosome. We could find the chro-



mosomes of this type in the greatest part of the cases, but their numbers are less than given in the past reports, and especially few about the small V-shaped chromosomes. The large V-shaped chromosomes, which were emphasized in the past as the evident characteristic in karyotype of Yoshida sarcoma cells could not always be found in our cases. From these facts we believe the existence of several strains of Yoshida sarcoma which are different both quantitatively and qualitatively from the karyological point of view, and we also doubt the concept that the large V-shaped chromosome indicates the characteristic of karyotype of Yoshida sarcoma cell.

(文部省科学研究費による)

44. DAB による発癌時の肝細胞核

高木耕三, 日比野司 (大阪大学医学部第一解剖学教室)

The Liver-Cell Nuclei during the Period of Hepatoma Productions by Butter Yellow. KOZO TAKAKI, TSUKASA HIBINO

吉田内腫及び MTK 肉腫における詳細な牧野氏等の核観察により, 癌細胞核に対し, その形態的基礎が漸次固められつつある。しかるに D.A.B による肝癌に対しては, 天野, 中馬氏等の概観的な観察があるに過ぎない。私は D.A.B 肝癌の肝細胞核について, ある程度の形態的基礎を確立し得たのでここに報告する。

研究方法: 体重約 100 gr のラットを用い, 基礎食に D.A.B を 0.06% の割合に添加したものをもって飼育し, 前癌期より癌形成期に至る各段階, すなわち飼育期間 1 カ月, 2 カ月, 3 カ月, 4 カ月, 5 カ月, 7 カ月において取材し, Ciaccio 変法及び北大法にて固定, Heidenhein 鉄ヘマトキシリン染色, Feulgen 染色をした。

所見: D.A.B による異常分裂像は小葉末梢部, すなわち, いわゆる Endcell 近傍の数層に多くみられ, 日と共に中間部から中心部にかけて多くみられるようになる。

この際吉田内腫同様, 染色体の異数性, 赤道板配列不整, 融着, 球状変化, 橋形成, 不分離, 三極分裂, 無糸分裂像, 及び赤道板の偏在するもの等多種の異常分裂像が認められた。しかしこれらは単独であるいは相互複合して出現する。

各月における正常分裂数と異常分裂数をみると, 第 1 表にみる如くで, 1 カ月, 4 カ月がい

第 1 表 [() 内は%を示す]

	1	2	3	4	5	7
分 裂 数	309	101	18	220	53	6
正 常 分 裂 数	186 (60)	49 (49)	13 (72)	87 (40)	12 (23)	2 (23)
異 常 分 裂 数	123 (40)	52 (51)	5 (28)	133 (60)	41 (77)	4 (67)
異 / 正 比	2/3	1/1	1/3	3/2	7/2	2/1

ずれも多い。百分率にすると正常分裂は3カ月が最高であるが、異常分裂では5カ月が最も高率を示す。しかして興味深く感ぜられることは、異常分裂数と正常分裂数との比(異/正比)をとった場合、3カ月までは1以下すなわち異常分裂数は正常のそれよりも下回っているが、4カ月以後では正常分裂数よりも多く1以上になることで、これによって投与4カ月が核に与える影響の限界であることが窺われる。

第2表 [() 内は%を示す]

	1	2	3	4	5	7
異数性	48 (38)	17 (32)		35 (26)	9 (22)	1 (25)
赤道板配列不整	31 (25)	10 (19)	2 (40)	33 (25)	8 (19)	
融着	19 (15)	10 (19)	3 (60)	32 (24)	7 (17)	1 (25)
異数性分離	12 (10)	6 (12)		7 (5)	3 (7)	
橋形成	3 (3)	2 (4)		5 (4)	4 (10)	
球状変化	7 (6)	4 (8)		12 (10)	4 (10)	1 (25)
三極分裂	3 (3)			3 (2)		
不分離		2 (4)		3 (2)	2 (5)	
破砕				3 (2)	4 (10)	
赤道板偏在		1 (2)				
無統分裂						1 (25)
計	123	52	5	133	41	4

また、各種異常分裂像の出現頻度と投与日数との関係は第2表に示す如くで、異数性、赤道板配列不整、融着が各月において高位を占め、これに次いで球状変化が多くみられる。ことに球状変化は3カ月まで10%以下であるに反し、4カ月以後では10%以上出現する。また1カ月、2カ月ですでに多種の異常分裂像がみられたが、4カ月ではさらに量的にも多くなり、この時期を境として細胞変化が一段と進展したことが判る。なお、複合異常分裂像の出現頻度をも併せ考えれば、これら異常分裂像の中、染色体基質の変化によるものよりも、紡錘糸の変化に基因すると考えられるものが多種で高率を示す。

結語： 1) 異常核分裂像は1カ月においてすでに現れ、4カ月においてその種類は出揃い、以後7カ月まで質的な変化はみられない。

2) 異常核分裂像としては、染色体の異数性、赤道板配列不整、融着、球状変化、橋形成、不分離ならびに三極分裂が主なもので、他に稀に赤道板の偏在、無糸分裂像を認めた。なお、これらは単独にあるいは複合して出現する。

3) 異常分裂時の染色体は、かぞえ得たものはすべて異数性で、倍數性の場合多くは sub-ploidy, hyperploidy である。

4) 3 カ月までは 異/正 比 は 1 以下であるが、4 カ月以後では 1 以上となり、4 カ月を境として量的な変化が著明となる。

5) 分裂異常の頻度も 4 カ月以後に多くなり、染色体基質の異常よりも紡錘系の形成異常の方が多くみられ、複合型の場合も同様である。

6) D.A.B 投与による核分裂異常においては、核型及び染色体に特異像は得られなかったが、癌完成に先行して出現する。しかしてこの時、これを 異/正 比 よりみれば、これが整数となることは、腫瘍発展の目標となり得る。

45. 出血性腹水を伴う白鼠の葡萄糖肉腫について

滝沢延次郎, 伊藤弘完, 荒川四郎 (千葉大学医学部病理学教室)

Studies on the Glucose Sarcoma of the Rat with Hemorrhagic Ascites.

NOBUJIRO TAKIZAWA, HIROMITSU ITO, SHIRO ARAKAWA

昨年の本会において「肉腫発生に関する異種移植の影響」という演題で報告した肉腫の中で二十日鼠の果糖肉腫を白鼠に移植を繰り返し(2 週間おきに 15 回)ながら同時に 25% 葡萄糖液を注射して 306 日で発生した白鼠の肉腫は肉眼的には血管に富み、暗紅色を呈しており、柔く、組織学的には細胞の多い線維肉腫で主に紡錘形細胞が索状に増殖し、その核は水泡性で、一部に原形質に顆粒に富む多形性細胞が散在性に混在してゐる。

この肉腫組織を白鼠に累代皮下移植を行った最初の移植率は 60 乃至 80% であったが第 20 代位から 80 乃至 100% に上昇した、また移植期間も初めは長く、20 乃至 30 日で雀卵大に達しておったが 20 代位から 10 日乃至 2 週間で雀卵大に達するようになった。

組織学的にも第 1 代の肉腫組織では原発腫瘍に比較してやや短い紡錘形の肉腫細胞からなり、その一部には多形性の肉腫細胞が存在し、その原形質内には円形のロゼット形成が認められ、その發育は極めて遅く、拇指頭大に達するのに 172 日を要した。

第 3 代では肉腫細胞の核の腫大が著しく、水泡性で紡錘形をなし、多形性が著しくなつてゐる。第 4 代では核の腫大がますます著しく、核小体が明瞭に認められる。紡錘形の肉腫細胞と多形性の肉腫細胞との間には色々の移行性が認められる。

第 11 代頃からは線維で連絡してゐる紡錘形の肉腫細胞以外に遊離した肉腫細胞が現れ、第 12 代のものでは遊離細胞は紡錘形よりさらに卵円形となり、その原形質はエオジンで濃染し、顆粒に富んでゐる。核も卵円形となり、水泡性に腫大してゐる。

第 14 代からは遊離した肉腫細胞が主となり、血液に富み、硬度も著しく柔かとなった。第 18 代では皮下移植の外に腹腔内移植を行ったが腹水は発生しなかった。肉腫細胞はますます

細胞が多く、遊離性の肉腫細胞が主である。

第 21 代ではますます血管に富み、遊離した肉腫細胞には著明なロゼットの形成がみられる。また紡錘形肉腫細胞と遊離した卵円形の肉腫細胞には移行がみられる。

第 22 代では多形性がますます著明となり、遊離した肉腫細胞が多い。

第 25 代のものに Unna-Pappenheim 染色を行うと卵円形の大きな肉腫細胞には Pyronin 陽性の顆粒に富みまた短紡錘形の肉腫細胞にも著明な Pyronin 陽性の顆粒がある。

第 26 代の皮下移植肉腫を 27 代目の白鼠 2 匹の腹腔内に移植したところ、2 匹共に腹壁及び大網膜に肉腫結節の形成が認められ、同時に出血性の腹水の形成があった。この腹水の塗抹標本でみると単球、白血球の外に異型性の強い円形の肉腫細胞が多数に認められ、その原形質内には Giemsa 染色で淡紅色に染まるロゼットの形成が著明である。核は核質に富み、濃染し核分裂も認められる。

さらにこの腹腔内の肉腫結節を累代移植すると腹壁に肉腫結節の形成と共に出血性の腹水が出現し、そこに前と同様に円形の肉腫細胞が認められる。その腹壁腫瘍には紡錘形の肉腫細胞の外に多形性の多い 2 核性の肉腫細胞が多数に認められ、その原形質中には著明なロゼット形成が認められる。この腹水肉腫はその後 4 代まで移植ができたが第 5 代において移植が不成功に終わった。

以上の所見から本例は葡萄糖の連続注射によって発生した線維肉腫であるがその移植中に漸次多形性が著しくなり、またその細胞も短紡錘形から卵円形に移行し、かつその原形質中にロゼットの形成が明瞭となり、累代移植によりついに腹腔内にも移植可能となり、その上に出血性の腹水を形成したものである。

前年私達は二十日鼠のヒノン皮膚癌の累代移植の経過中に腹水癌の発生を認めた際にもその原形質内に著明なロゼットの形成を認めた。また今回は白鼠の葡萄糖肉腫においてもロゼットの形成を認めた。従ってこのロゼットの形成は細胞の増殖の状態によって現れるものでことに増殖の著しい時に出現することが注目され、分裂する前に核の附近に集合する中性紅顆粒の集りに相当しており、このロゼット形成は腫瘍細胞の種類を決定するものではなく、細胞の増殖の際の一つの相 (Phase) を示すものと考えられる。

附 議

白瀬 勇： 武田肉腫の観察中にはロゼットのあるものと、ないものがありますが、私達の新腹水肉腫(白濁)には中性赤は核周に散在性にみられるのみです。私達はこれまでの細胞学的研究によって糸線細胞に相当する肉腫より作られた貴肉腫の腹水型のは単球内至組織球に相当するものであり、正常腹腔単球といわれるものに相当する所にある腫瘍細胞が中性赤ロゼットを作ったのではないかと思います。もちろんロゼットを作れば全て単球性というような考えはもっていません。

武田勝男： 1) Neutralrot の Rosette は武田肉腫ではむしろ増殖の悪い時に現れる傾向がある。顆粒は必ずしも典型的には配列しないが、この顆粒には必ずしも単一なものを予定し難いと思う。2) Chinon 塩とブドウ糖塩とはいずれが腹水型になりやすいか。

渡辺文友：私も稀釈ホルマリン連続ラッテ皮下注射によりただ今の例と同様な紡錘形細胞を主とする多形な細胞の多い肉腫を得たがまだ腹水型になっていない。腹腔内腫瘍結節の表面塗抹により円形細胞、紡錘形細胞の塗抹標本を得た。円形細胞の腹水肉腫を得たと申されましたがその腹水の中には紡錘形細胞はありませんでしたか。

相沢 幹：Fibrosarkom との御発表ですが、発生母細胞を意味して (genetisch) 名付けられたのですか。

滝沢廷次郎：(1) 白淵君へ：ヒノン塗布による皮膚癌と葡萄糖注射による皮下組織から発生した纖維肉腫とが両方共その原形質中にロゼットを形成しておることは、このロゼットは細胞の種類を決定するものではなく、細胞増殖の一つの Phase を示しておるものと考えます。

(2) 私達がこの肉腫を纖維肉腫と言ったのは形態学的の分類であって紡錘形細胞が索状になって増殖しておることからであって、この肉腫の組織発生から分類したものではありません。

(3) 私達の報告した肉腫は腹水中では円形であって紡錘形のものは見られないが、腹壁にある肉腫細胞の一部が紡錘形で他は円形で両者に移行があります。

(4) 武田君へ：ヒノン癌の方が腹水腫瘍になり易く、葡萄糖肉腫の方が腹水腫瘍になり難いようであります。

46. 腫瘍の組織発生学的解釈理論にひそむ重要な疑義について

所 安夫, 藤田全康, 菊地敏雄, 福原正二 (東京医科大学病理学教室)

Some Important Theoretical Questions Concerning the Histogenetic Interpretation of the Tumor. YASUO TOKORO, ZENKO FUJITA, TOSHIO KIKUCHI, SHOJI FUKUHARA

『腫瘍化した細胞が形態学的に正常の胎生期分化ないし正常の基本細胞を模倣するということ』換言すれば『Alloplasie (かりに Mutation をかく解釈して) の形態学が Normoplasie のそれをまねるということ』ここにこそ腫瘍の組織発生学的解釈つまり組織発生的分類の唯一無二の基盤が存在するが、それは次の 2 概念すなわち (1) 発生母地の取り方、(2) 1 の細胞は腫瘍化した後の連続的な細胞分裂に際して常に出発形像を忠実に守るかそれとも分化の逆行や前進をまねて自由に変貌するか、これら 2 概念の合理的組み合わせによって考慮されねばならず、事態の分析総合は必ずしも容易ではない。基本的指導原理は必然的に、混合腫瘍の解釈や embryonale Tumoren の考え方や組織像の多型性や simplex-form や分類不可能な腫瘍の扱い方を、正しい線にそって発展させるであろう。かかる基本論理を、その意図に有力に撰ばれた恰好な人体腫瘍例をもって、内づけしようとする企ては、原始的ながらあるいは充分には不可能ながら、なお試みられ常に考察さるべき価値をもっているに違いない。材料は、組織発生的分類がとかく問題をはらんでいる臓器すなわち胎生期分化の複雑な、脳や卵巣の如き臓器の各種腫瘍型を中心とし、従来の混合腫瘍、交感神経芽腫、各種の embryonal の腫瘍、独特な型のもの (granular Myoblastoma, Carcinoid, fetales Adenom, Hürthle-tumor, その他) 等をあわせ含む。観察はしばしば人体腫瘍の比較組織学的方法に従って行われた。以下成果を結論する。

I 組織発生的腫瘍解釈の基本原理解について、発生母地の考え方（単純な組成 \leftrightarrow 複雑な組成。すなわち母細胞が互いに分化の度を等しくし同一性格を示すか \leftrightarrow 互いに分化の度を異にし異なった性格からなるか）ならびに Alloplasie と Normoplasie との間に求められる組織学的親縁性の性質強さ（腫瘍化しても出芽形態を終始保持するか \leftrightarrow 出芽形態を変貌させて特に恰かも正常の分化段階の前進または逆行を模倣するか \leftrightarrow 全く出芽形態を予想させないか）これら両者の組み合わせ如何により各可想概念が生ずるが現実には次の両原理が問題となる（図解省略）。

(a) 発生母細胞が同一性格からなり（成熟度は問わないが普通は未分化原基芽組織、すなわち Ventrikelmatrix や Basalzone や Metanephrogenes Gewebe や Knochenbildendes Mesenchym や Geschlechtskeimepithel の如きもの、極形は Unicellular origin）かつそれが Alloplasie に際し変貌するが実は正常分化の前進または逆行の形態学をはっきり模倣する。従って腫瘍細胞は腫瘍化後正常分化の能力を発揮しうる。

(b) 発生母細胞が分化度を異にしたものからなり（通常芽原基細胞及びその正常分化段階の各型をふくめた一の Field origin, multicentric という意味ではない）かつそれらが Alloplasie に際して本来の出芽形態をかなり忠実に守る。（注）もちろん Alloplasie の形態学が完全に Normoplasie との親縁模倣を失えば、組織発生的解釈の埒外にでるからここではことさらこれをとりあげない。それは腫瘍の多型性や悪性と関連し後に一寸ふれる。

さて意図に向って選ばれた腫瘍材料の観察はこの原理の内づけに次の結論を提出した。つまり『いかにしても通常の観察方法をもってしてはこれら両原理の一方を全く抹消することができない』という結論である。いわば A priori に概念づけた原理の全てが応用されることになる。Reserve cells や anlage が Matrix として必須ともいえず、Alloplasie が自由に形態変化の道を辿るということも否定できなかった。（脳腫瘍各型の細胞分析、卵巢充実各型腫瘍比較、脳下垂体の胎児性腺腫の細胞分析、交感神経芽腫の原発及び転移巣中の分化段階の不一致例その他具体的に証拠をあげるのは省略する）

II 組織発生的解釈の不可能な場合は次の如きであろう。

(a) Matrix が Topische Zugehörigkeit すらはっきりさせない位特徴を失っている形のもの（通常全く未分化で各臓器系統に共通な場合）で、その Alloplasie の形態学如何を問わない。

(b) Matrix 如何を問わず Alloplasie が Normoplasie を全く無視せるもの（Formation 上も個細胞上も）

(c) 外的条件如何すなわち例えば原発不明な場合の転移巣におけるもの（clear-cell-cancer が皮下に認められた各種の場合、parathyroid, 扁平上皮, 筋上皮, 汗腺, 移行上皮その他可能性豊富）

現実には (b) の可能性を認めない限り分類不能型は生じない。今や組織発生的解釈の不可能なものは正に消滅せんとする。何故なら必ずしも発生部位に芽母地を求めなくともよいから。そのよい例は *Dysgerminom*, *granulosatumor*, *arrhenoblastom*, *masculinovoblastom*, *Brenner*, *Berger* の他に普通の *pseudomucinkrebs* の組織発生を考えてみるがよい。*Stewart* のいう「*alveolar soft-part sarcoma*」の如きこの点に関する最大の矛盾を示顕する。換言すれば個細胞として腫瘍をみない限り、*Alloplasie* は自らの *Normoplasie* 無視に限界を示している。組織内では依然 *Field* としてみとめらるべき腫瘍であろう。

■ 多型性が組織発生的解釈の中で多少問題となったのは脳腫瘍分類型の一員たる多型性膠芽腫に因を發する。多型性を現象させるものは、一の細胞系列における各分化度の異なったものの混在、変性型の豊富な混在、細胞分裂の異常、*Alloplasie* が時々刻々変動しようという前提が許されること、これらに他ならない。多型性膠芽腫なる類型は今や脳腫瘍の分類表に論理的な位置を主張しえない。最近 *Kernohan* や *Mayo Clinic* やその他も指摘せるように、そして我々は年来主張し来たことである。理由はそのままの呼称ではある分化段階の細胞のみが多型性を示しうる如く誤解されるからである。*Polymorphie* と *Atypie* とは似ているようで違う。*Atypie* は場的概念の中においてでき上った該部の組織構成から、腫瘍の構成が著しくずれているのを意味し、結局 *Formation* の崩壊と個細胞の *Alloplasie* の奔放性に由来する。*Alloplasie* の過程が正常の *Matrix* の *Formation* をいか程歪めるか、また *Formation* は組織発生的腫瘍観察に如何なる意味で貢献するか、これらについては昨年脳腫瘍を例にして詳細説明した通りである。

IV 混合腫瘍の性格も充分吟味する必要がある。耳下腺や腎の *Wilms* 腫瘍をもし混合と刻印するなら *gliom* の複雑型もそれに劣らず混合性と看做さねばならぬ。*Dermoidcystom* が性細胞説 (不完全 *Parthenogenesis* 説) によるのであれ *Blastomere* 説によるのであれそれは問わず、混合性格の生起にたいしてはさきの基本的考え方のいずれもまたこれにあてはめうるように思う。むしろ後者の (*Matrix* の *Komplex* な) 場合がより妥当するに思いたい。混合腫瘍はひっきょう本質的には衝突腫瘍とならざるをえない。この際全く別な視角から腫瘍における *Induktion* が考慮されよう。複雑な分化を示す一の細胞系統を母地とする以上は、構成が単純であれ従来の混合性格であれ、成り立ちに本質的な混合は主張しなくとも許されよう。

また胎児性腫瘍といわれるもの (代表は肝や脳下垂体の *Fetales Adenom*, *Medulloblastom*, *Seminom* その他) は、*Matrix* が胎生期早期の細胞であり、かつ *Alloplasie* が出発形像を忠実に守って余りすれない時に現出する。またそれは、組織発生的解釈の基本原則を伺うのに最適の材料ともなる。

47. 食道の上部及び中部に前癌性変化を呈する一剖検例

荒川四郎 (千葉大学医学部病理学教室)

An Autopsy Case with Precancerous Changes on the Upper and Middle Portion of Esophagus. SHIRO ARAKAWA

臨床的事項：55歳の農婦。臨床診断、癒着性腸閉塞。遺伝的關係に特記事項なし。嗜好物は特になし。性病も否定す。20年前、癒着性腸閉塞の診断にて、剥離手術を2度受けたことあり。以後、持続的に便秘に傾き、常に下剤を使用す。1951年12月2日、特に誘因なくして急激に腹部膨隆し、10日には、臍部に腹痛を訴え、胆汁様物を数回嘔吐す。13日入院し、小腸の剥離及び切除手術を2度受けたるも、後、腸管縫合部より穿孔性腹膜炎を起し、現症症状発来以後約2カ月の経過をもって1952年1月27日死亡す。臨床検査事項に特記すべきものなし。

剖検的事項：(11'~52) 体重32匁。身長135匁。表在性淋巴腺は腫脹せず。腹部は舟底状に陥没し胸骨剣状突起直下より恥骨上部に及ぶ正中線上に手術的皮膚切開創あり、臍を中心として一部Y字形に哆開し汚穢暗赤褐色の後腹壁の露出をみる。開腹するに小腸管粘膜は軽度萎縮し、漿膜は線維肝臓様に肥厚し、壁は厚く、やや硬く、ことにその下部は腸間膜を密に巻絡して小児頭大の腫瘤を形成する。大腸漿膜も同様の肥厚を示し、ことに横行結腸中央部は7匁の長さにとわり、小指頭を辛うじて通ずる狭窄を形成し、胃大彎との間には白色軟骨様硬度を有する豌豆大までの結節を数個みる。先の小児頭大の腸管腫瘤は、空腸上部迴腸下部を残し、手術的に切除されており、迴腸斷端と胃大彎中央部は線維性に縫合癒着し、迴腸下部側壁と空腸斷端の縫合部に拇指頭大の穿孔があって下腹部の壊疽性腹膜炎を起している。組織学的に先の狭窄部の結節は漿膜が特に強く肥厚した部であり、線維化し、極一部は硝子様となり、多数の血管新生あり、新旧両性の出血を伴ない軽度に異物巨細胞の出現をみる。粘膜下組織も結締組織の増殖強く、一部硝子様化し血管の新生が著明である。他の腸管もほぼ同様の变化を示し腸間膜淋巴腺の慢性炎像をみる。他種臓器の変化として、黄疸様着色した肉豆蔻肝で組織学的に肝細胞の解離と、高度の脂肪変性間質における胆汁円柱をみる。脾臓は萎縮性組織学的に島細胞及び胞心細胞の肥大。甲状腺の膠質減少。唾液腺萎縮、膝蓋骨の不規則性軟骨肉変。副腎の萎縮等である。

食道：輪状軟骨部の食道前壁正中線の上及び中部に潰瘍があり、上部のものは底部が広く、深く、長径45ミリで、下端は漸次細く浅くなっている。粘膜は0.7ミリ位まで厚く陶器様白色を呈しことに潰瘍縁は左右対称的に幅5ミリまでの線状乃至臍回轉様菱形の増殖を示し、明らかな線状の溝を介して他部粘膜に移行し、硬度は増している。剖面、充血性で潰瘍縁に2個の粟粒大白色の島状結節がある。他の粘膜は前壁縦軸に沿い、線細な斑点様、縮緬様、軽度に

[GANN, Vol. 44, 1953]

浮腫性である。組織学的に、上部の潰瘍縁の一侧は棘細胞組織に覆われ、表面は乳嘴状となる変性像を呈する。隣接部に上皮組織脱落による糜爛をみる。他側は尖端が太い乳嘴状に、潰瘍面に増殖している。連続切片でみると、上皮細胞群尖端は太くかつ深く入りこみ、ために基礎膜は粗鬆となり、乳頭が著しく細くなっている。また側枝を出し樹枝状連絡を営みつつ粘膜下組織を島状に取り残し、鋭利な先端をもつもの、鑲状に増殖するもの、尖端が二分し、その間に著しく細い乳頭が入りこむ像等がみられる。棘細胞には核分裂像及び多形性は不明瞭であるが、高度に増殖し一部原形質が異常に大きく、空胞変性に傾く細胞がみられる。基底細胞は核が空胞状ないし核質増多となり、高円柱状となって配列が乱れ、いわゆる不安状体となっており、この像は上皮細胞群が急速に増殖した部に著明である。先に肉眼的にみられた白色結節は異型性の扁平上皮組織が腺導管に沿い侵入したものであり、潰瘍縁に平行にかなりの拡りを示している。導管は各所の切片において拡張し、周囲に円形細胞の浸潤を伴う、管内には侵入した上皮組織の剝脱があり、粘液の貯溜をみる。食道中部も上皮細胞群が樹枝状に、粘膜下組織に対し膨脹性に隆起し、一部上皮剝離を伴い、細く長い乳頭と粗な網状に交錯している。上、中部以外の粘膜上皮組織は部分的に、糜爛と上皮剝脱とがあり、粘膜下組織に中等度の浮腫と円形細胞浸潤をみる。

総括：前癌性変化については Hirgel (1937), Brünn (1935), Dulman (1932), Genesk (1925), 宇佐美らの報告がある。久留氏は、消化管系統において粘膜の欠損を前呈とせず、単純な増殖から腺腫の段階を経て癌に移行する像を証明し、福田氏も前癌性変化とは異型性の上皮細胞が強度に発生した状態をもっていい得るとしている。本例は上皮細胞群の増殖像が異常であり、上、中部、ことに上部には潰瘍を伴う広基底性上皮組織の増殖がある。これは乳嘴様に増殖した上皮組織が、潰瘍面に増殖し腺導管にも異型上皮組織の侵入をみる。すなわち、広基底性異型性乳嘴腫の型の前癌性変化と考えられる。患者が癌好発年齢にあり、増殖が癌好発部にみられる点に意味あるものと思う。食道における稀有な前癌性症例として報告する。

48. 胃粘膜における再生とその前癌性変化との関聯

久留 勝 (金沢大学外科学教室)

Regeneration in Gastric Mucosa and Its Relation to Precancerous Change.

MASARU KURU

胃潰瘍の発生に関する Büchner と Konjetzny との大きな論争は、粘膜における最初の病変が壊死にあるか、炎症にあるかの点にかかっている。Büchner の実験的研究が極めて理路整然としているにもかかわらず、Konjetzny の説を制圧し切れなかったのは、人体における初期病変としての壊死證の証明がむずかしかったからである。私は最近大出血時に手術せられた胃で、予期せられた潰瘍のみつからなかった標本を、顕微鏡的に精査することによって、そ

の粘膜に多発性の表在性壊死を証明することができた。この種の多発性壊死嚢の存在は出血、穿孔等の条件で切除せられた潰瘍胃の十数例にほとんど例外なく確認し得られたので、かくの如き壊死を発生せしめる条件は、胃十二指腸における潰瘍性病変の発生、ならびにその進行に大きな意義を有するものであることを知った。この立場から切除胃の標本を再検討するに、Moskowitz, Büchner, Puhl 等の指摘した初期嚢爛ならびにその治癒像は極めて多数にこれを証明することができる。そして粘膜筋板の損傷のないこの種嚢爛は、たとえ抵抗減弱部を構成することによって推進の反覆と共に漸次潰瘍化の傾向をはらむものとはいえ、それ自体は極めて強い治癒の傾向を持っているものであることも知り得た。また欠損が粘膜下層あるいは固有筋層にまで波及している潰瘍においてさえも、再生粘膜被覆による治癒機転は稀ならず存在するものであることを実証できた。これら粘膜再生の機転は粘膜筋層の欠損の有無によって著しくその様式を異にする。表在性嚢爛では隆線の脱落が主体であるから粘膜脱落の空隙は微かで、再生粘膜両縁の癒合は極めて迅速である。しかしかかる治癒機転の跡は粘膜の層が薄くなることによって一般に陥凹としてこれを識別することができる。こういう変化が反覆して起った後の胃粘膜の状態を考えると、それは *Gastritis atrophicans granulosa* と呼ばれているものにはなほ似ている。

粘膜筋板の欠損を伴う潰瘍では、粘膜の不連続部の広さは広いから、再生粘膜による急速な癒合は不可能である。この場合みられる最初の機転は皮膚の損傷の場合と類似して、壊死嚢の清浄化及びそれに伴う肉芽組織の形成である。清浄化は辺縁ほど早くおこるから、辺縁の再生粘膜による被覆は比較的迅速に進行し、中央部に遺残せられた頽廃物質が、「きのこ」形に浮き上り、最後にこの部が脱落して初めて潰瘍底は全般に亘って再生粘膜の被覆を被るに至る。再生粘膜は最初一層であるが、間もなく芽をだし、それは漸次内腔に向って發育し、やがて皺襞を形成し、漸次正常粘膜に近似した形状を示すに至る。もちろん潰瘍が深い場合、あるいは浅くとも広い場合には潰瘍両縁よりの再生粘膜の癒合はなほはだしく困難となり、治癒は著しく遷延せられ、あるいは不可能となる。かかる条件は癌化へのよい母地を形成する。

反覆壊死機転をおこす潰瘍胃あるいはいわゆる慢性胃炎胃では上述の如き治癒機転の進行中にさらにそこに壊死の発生をみる場合が少なくないと思われる。かくて変性と再生との反覆はこの種の胃粘膜には必発する訳であって、癌の発生に向って好適の母地を提供するものといわねばならぬ。周知の潰瘍縁粘膜の癌化のみならず、潰瘍胃の潰瘍を離れた胃粘膜、あるいは全然肉眼的潰瘍を伴わず胃粘膜に発生した、粘膜の異型増殖や初期癌の標本をこの立場から供覧する。再生粘膜自体は不適当な要約の下に、正常粘膜以上に強い發育力を示す組織であって、この性状は正に悪性腫瘍に類似した性状といわねばならない。従って発癌条件の完成された場合、他の健康粘膜に先だって、再生粘膜に癌の発生をみることは、少しも不思議とするに足りない。

49. 粘膜癌より見た胃癌の組織発生について (第3報)

村上忠重, 中村暁史, 鈴木武松 (昭和医大外科教室)

On the Histogenesis of Gastric Cancer based on Observations on Cancer of Mucosa. TADASHIGE MURAKAMI, SATOSHI NAKAMURA, TAKEMATSU SUZUKI

切除した1例の胃の胃角部に、小潰瘍とその周囲に4×2 ㎖のほぼ楕円形の発赤した絨毛状の粘膜面がみられた。初期の胃癌が疑われたので、その全部から5 μ 7000枚の連続切片を作製した。各所に腸上皮に似た好塩基性上皮細胞群と、主として小さい腺腔を有し、構造の乱れが著しい異型増殖群とが入りまじって散在していた。後者の一部は充実性で好塩基性に染まり、核分裂像を散見させるが、一部には好酸性で小嚢胞を形成しむしろ退行変性の感が強いところもある。また粘膜下へ異型上皮が増殖侵入した像もなかった。そこでこれらの非生理的な上皮細胞群に対して、種々な染色を施してみたが、それらを確実に癌であると診断する根拠が得られなかった。そこでこれらを単に上皮の異型増殖として取扱うこととし、連続切片を利用して異型増殖の発生の型式を追求した。

全連続切片を通じて上述の異型増殖の他に腸上皮の島状あるいは散在性の発生が目立っている。腸上皮島の拡がりの最も小さいものを求めてその最大断面が腸上皮細胞の数個～20数個位でできているものを7箇所ほど見出した。それらは主として胃小窩上皮よりなる腺腔の頸部に見出され、その場で(in Situ)発生したと考えられるが、理論的にはin Situに発生するのはもっと小さい島、例えば1個の腸上皮細胞と考えることもできよう。発生した腸上皮細胞群は次第に数を増して周囲の上皮を置換するが、そのような像は比較的簡単に見出される。しかし腸上皮よりなる腺腔が多数密に群生していたり、あるいは垂直に平行にならんでいる既存の胃腺腔と角度をなして斜の方向に長く走る像等が証明されるから、これらを説明するためには腸上皮は置換のみならず、腺腔の新生によっても増殖すると考えねばならぬ。すなわち置換と新生によって生長すると考えられる腸上皮群は、形態的には隣接上皮との非連続的な接触と、腺腔の群生とを示すが、逆にこのような特徴を示す一群の上皮細胞群は腸上皮と同じ形式の発生機序を持っていると考えることができる。このような上皮の発生形式を仮に腸上皮型の発生形式(附図)と名づけておく。

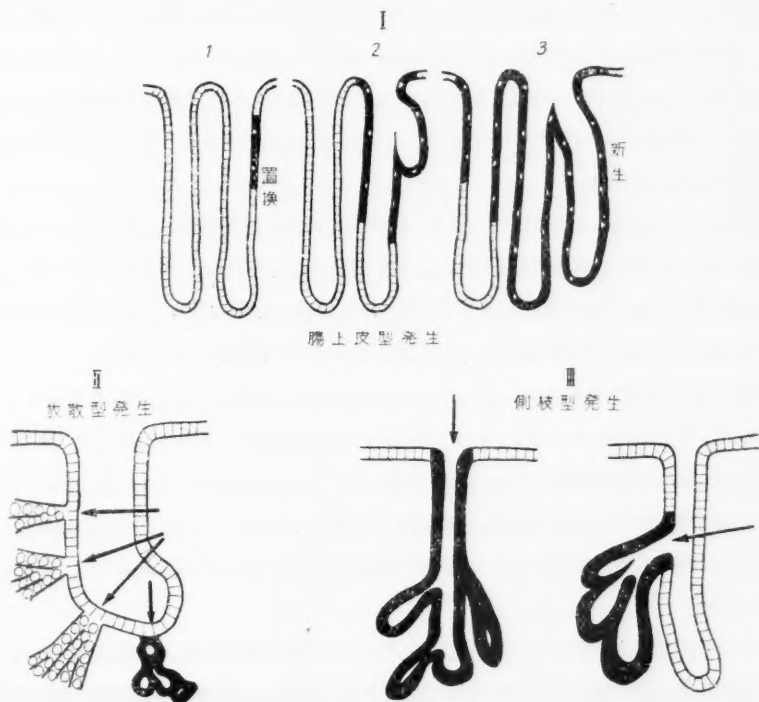
本例の連続切片の中には、前述の如く腸上皮に似て好塩基性に染まるが、しかし杯細胞、Kutikula縁が不完全または、欠除したPaneth氏細胞も有しない、腸上皮とはやや性質の異なる一連の上皮細胞群が存在する。この上皮細胞群は胃小窩上皮とも腸上皮とも明らかに非連続性に接し、かつ群生しているのでその発生形式は腸上皮型であると考えることができる。この上皮を説明の便宜上異質上皮と呼ぶことにするがその腸上皮との鑑別にはMac Manus氏染色法が有効である。異質上皮の中にはまたその細胞質の好塩基性や、核の排列の乱れ等で、

Indifferentepithel に近い染色性を示すものもあるが元の関係はなお検討を必要とする。異質上皮は腸上皮と Indifferentepithel の中間の性質を示すものを総括した名称と一応考えておきたい。

昨年度報告した腺癌性の胃癌の発生形式もまた本型式と同一であった。すなわち現在までに実証された腸上皮型の発生形式は、発生母地としては胃小窩上皮、発生したものとしては腸上皮、異質上皮、腺癌が証明されたことになる。

次に本例においては異質上皮から直接に不規則な染色性の異なった（一部はより好酸性の細胞質を有し、小嚢性の内腔を有する）異型増殖が放射状に発生している像が見出される。その関係は銀染色によると極めて明瞭で、その部から銀繊維が放散状に走っている。この発生の型式は一昨年度報告した充実癌の発生形式に等しい。かくの如き異型増殖の発生形式をかりに放散型の発生形式と名づけておきたい。本例の他の数箇所では胃小窩上皮の基底膜が破れ、それより上皮細胞が周囲の粘膜固有層内へと弾き出されたように散乱している像がみられ、これもまた放散型発生の一種とみなし得る。すなわち放散型発生の母上皮としては異質上皮、胃小窩上皮等が証明され、それらより本例の異型増殖、散乱した胃小窩上皮及び充実癌等の発生が実証されたことになる。

最後に本例においては腸上皮の一部から異型上皮が粘膜固有層内へ一本の索状となつてでて、



その先端が放射状に分れて深部へと侵入してゆく形もみられた。このような像は一昨年度見つけたポリープの腺腔から癌が発生する際にみられた。この種の型式をかりに側枝型の発生形式として一応記載しておくが、この形式は腸上皮型、放散型の両型式の丁度中間の一型式と考えてよいと思う。

総括：本症例には腸上皮と不偏上皮の中間の性質を示す異質上皮（仮称）と構造の乱れの著しい異型増殖とがみられたが、その変化は常に粘膜内に限局し、それらを癌と診断する確実な根拠を見出し得なかった。しかしこれらの非生理的な上皮群の発生の形式は腸上皮型、放散型及び側枝型の3型にまとめることができた。かつこれらの形式はいずれもすでに本会席上で報告した充実癌及び腺癌のそれぞれの発生形式と同一である。すなわちこれらの3発生形式は癌発生をも包含した広義の異型増殖の発生形式であると解釈して差支えないと思われる。（本研究費の一部は近藤氏の特志寄附によった）。

50. 原発性肺臓癌の組織発生

田内 久, 林 活次, 後藤寿美子 (名古屋市立大学医学部病理学教室)

Histogenesis in Primary Cancer of the Lung.

HISASHI TAUCHI, KATSUJI HAYASHI, SUMIKO GOTO

ここに報告する内容は最近数年間に得た原発性肺臓癌 23 例（男子 20 例，女子 3 例，27~71 歳）を中心としてことに組織発生に関するわれわれの検索成績の一端である。肺臓癌の組織所見の複雑であることは古くから注目されまたその組織発生についても種々の疑義がある。われわれは 23 例の剖検例について腫瘍組織の各部を詳細に検討し次のような結論的事項に到達した。すなわち

1. いわゆる小円形細胞癌以外の全例：—22 例の腫瘍組織の各部はいずれも単一な腫瘍組織像ではない。すなわち棘細胞を 11 例に，扁平表皮癌像を 6 例に，単純癌像を 7 例に，多形細胞癌像を 12 例に，単円形細胞癌像を 10 例に，粘液癌像を 14 例に，腺癌像を全例に認めた。しかしこれら各腫瘍組織像は各例において相移行する像を確実に追求し得た。

腺癌像について—22 例の全例に認められた腺癌像をわれわれはその形態学的特徴から 2 型に分類した。すなわち第一の型は一般の粘膜上皮発生と考えられる円柱上皮癌像で癌細胞は円柱状で互いに横に密接し基底になっている間質との関係はむしろ粗である。（所謂定型的腺癌）これに対して第2の型は不規則円形，多角形，紡錘形，円柱状しばしば三角形，扇形の癌細胞が腫瘍間質である基底に密接して存し癌細胞の相互の関係はむしろ粗である型である。（所謂非定型的腺癌）

第2の型の所謂非定型的腺癌は極めて不安定な形態構成と考えられ，該腺癌細胞は極めてしばしば他の型の癌細胞像に移行する所見に遭遇する。すなわち棘細胞への移行を通じて扁平表

皮膚癌像へ、また単純癌像へ、あるいはまた巨細胞ないし紡錘形細胞を含む多形細胞癌像へ、またこれら癌細胞は解放の傾向強く円形の遠型的単細胞癌像へ、また粘液を形成して粘液癌細胞ないし印環輪細胞へも移行する所見を示す。われわれの例でこのような所謂非定型的腺癌像を示したものは20例をかぞえるがその内の4例は単純癌、多形細胞癌、単細胞癌の方向へのみの移行を示し、3例は棘細胞癌ないし扁平表皮癌の方向へのみの移行を示し、4例は定型的腺癌、粘液細胞癌、単細胞癌等への移行を示しその他の9例は一方に棘細胞ないし扁平表皮癌像へ、また一方へは単純癌、多形細胞癌、単細胞癌等への広範囲な腫瘍組織像への移行を示している。

第1の型の所謂定型的腺癌像を示しているのは6例であるが、その内4例は非定型的腺癌像を含む比較的多様な腫瘍組織像と相移行するが、残りの2例は単純癌、粘液癌に移行する像しかみられない。

われわれは非癌剖検例の炎症ことに慢性炎症気管枝粘膜に再生的に幼若基底細胞が基底膜上に配列増殖する像をしばしば認める。また一方これらの幼若基底細胞の円柱上皮、杯細胞等への再生的な分化増殖像を、また一方では幼若基底細胞の扁平上皮等への化生的分化増殖像を認めることができる。

われわれの所謂非定型的腺癌像における腺癌細胞の基底との密接な関係、癌細胞相互の比較粗な関係、細胞の形態等は幼若基底細胞の配列、形態と趣きを同じくし、またわれわれは稀ではあるが後者から前者癌細胞への移行を形態学的に確かめ得た。しかしてまたこの種の非定型的腺癌細胞に広範囲な腫瘍組織形態への移行を認める事実、当該系統の癌が幼若基底細胞に由来することを示して余りあると考える。

次に所謂定型的腺癌の内で所謂非定型的腺癌像を含む多様な腫瘍組織への移行を認める例ではあるいは非定型的腺癌像からの移行像とも考えられよう。しかし単純癌、粘液癌への移行のみしかみられない例では、その組織発生を全く同様に考えることは少し無理ではなからうか。われわれはこの定型的腺癌の発生母地を気管枝粘膜以外に求め得べき根拠を見出すことはできなかった。またわれわれは幼若気管枝基底細胞が正型的の円柱上皮ないし杯細胞への再生的分化像を示さずして異種の上皮構成（あるいは扁平上皮構成）への化生的分化像を示す過程において、稀ではあるが円柱上皮癌様構造への移行を疑いたいような所見に接した。しかしてこのような例では所謂定型的腺癌像を示す腫瘍組織を認めた。あるいはこの定型的腺癌の発生は気管枝の幼若基底細胞の分化過程における遠型的増殖であって、特に異種の上皮構成への化生的再生要約が一つの前提ともなるものではあるまいか。これについてはなお検討を要する点を多々含んでいる。

2. 小円形細胞癌 (所謂 oat cell cancer)。これに属するものは唯1例のみ。そのため詳細な検討はできなかったが当例で腫瘍組織の何処にも他の腫瘍組織像をみなかった点はいわゆる

未分化基底細胞を發生の由來と考えることは無理ではなからうか。しかし一部に気管枝粘液腺細胞からの腫瘍細胞への移行像を窺い得た。結論的決定はさし控えたいが、この組織發生として気管枝粘液腺上皮由來を想定したい。

附 議

武田 進： 腺癌は腺様構造をとり管腔を形成致しますが、如何にして腺様構造をとるか御考へになった事がございましょうか。演者の御意見をうかがいたい。

田内 久： 御尋ねの点に関しては特に今回は触れてはいません。ただ組織像から腺癌構造を概略的に二つの範疇に分類して見たまでのことです。腺癌構造そのものの組織發生の機構に関する点については私の今回の報告では触れませんでした。また今の所ははっきりした意見も持っていません。

51. 原発肝癌の發生部位並にその腫瘍型について

薄田七郎

On the Primary Locus and Types of Hepatoma SHICHIRO USUDA

(Department of Pathology, Niigata University School of Medicine.
Niigata Prefectural Health Laboratory.)

In the development of the cancer in each organ, there exists a certain favorite locus: for instance, the cancer of lung is likely to develop at the hilus, the cancer of stomach at the lesser curvature, and the cancer of uterus at the portio vaginalis. With doubt as to whether there may exist the same phenomenon in hepatoma I researched what locus of the liver it develops from, and as the result I discovered the fact that in case of hepatoma, too, there exists a favorite locus, and the differentiation of the macroscopic types of tumour depends upon the primary locus and the way of proliferation.

(I) Material and Method of Examination: I researched upon twenty cases of autopsy of hepatoma. All cases of autopsy were those in the end stage of tumour, and so it was hard for me to find their primary foci, but by taking the following methods of examination, I could almost guess the primary focus.

(A) By examining the way of proliferation of tumour, making microscopic serial sections:

Hepatoma in general is benign in microscopic finding and it chiefly makes a continuous proliferation. First, it usually goes into the space of branch of portal vein, where it expands, proliferating, forms the reticular skeleton of cancer substance, then goes into parenchyma of liver and changes it into the cancer tissue. Taking these processes hepatoma proliferates. Some hepatomas make expansive growth, but the malignant one makes an interrupted growth, and makes metastases through the portal vein.

(B) By examining the proliferation way of tumour, making macroscopic serial sections:

By this method we can find the relation between the nodules of tumour. By

following the above mentioned methods we can notice the proliferation ways of tumour, microscopic and macroscopic, and therefore if we trace these processes back, we can almost guess the primary focus.

(II) Primary Focus. In 85% of twenty cases which I examined, the primary foci were found at the right lobe and in 15% cases at the left. When I examined the primary focus in each lobe, I found that in each case it developed near its center, that is to say, in the right lobe it developed a little right to its central part, and in the left lobe likewise a little left to its central part. As the result of my examination, although all these twenty cases which I took are not enough to come to a conclusion, we cannot but recognize that in the development of hepatoma there exists a certain favorite locus.

(III) Types of Hepatoma. There are usually three types of hepatoma, that is, massive, nodular, and diffuse types, but as the result of my research I found the differentiation of these types depends upon the following factors: a. Relation between primary focus and portal vein. b. Way of proliferation, continuous, or interrupted. The massive type (a) of hepatoma develops between pretty thick branches of portal vein, and therefore it does not enter into the space of vein; it rather press and push it aside and proliferates there continuously, and makes an expansive growth, forming a massive type at the primary focus. The diffuse type (c) develops at the root of a little thick branch of portal vein, and in early stage enters into the space and grow there interruptedly, and therefore it makes disseminative proliferation in the area of portogenous distribution. The nodular type (b) is considered the intermediate between these two.

(IV) Number of primary focus of hepatoma. Hepatoma macroscopically forms several types, and though it appears that among them the nodular or diffuse type develops multicentrically, it is proved, when minutely inspected by the above mentioned methods, that in many cases there is some relation between them, and it makes monocentric development. Therefore some types which have been considered as of multicentric development may be of monocentric, and the multicentric development of hepatoma may be unexpectedly small in number.

(V) Conclusions. (A) In the development of hepatoma, there exists a certain favourite locus. It develops near the central part of each lobe, especially likely to develop at the right lobe.

(B) The differentiation of macroscopic types of tumour of hepatoma depends upon the following factors: a. Primary locus. b. Its relationship to portal vein. c. Way of proliferation, continuous or interrupted.

The massive type in general makes an expansive growth at the primary locus; the diffuse type in early stage goes into the space of branch of portal vein and develops there by the interrupted proliferation; the nodular type is intermediate between these two.

(C) The cases of multicentric development of the hepatoma are not so many

as previously considered, and now it will be concluded that there are more cases of monocentric development.

附 議

久留 勝： 好発部位という問題と単中心性発生の問題とは別にして考えねばならない。幽門嚢の部は確に胃癌の好発部位であるが、そこでも多中心性発生は決して稀ではないのである。こういう事を考慮に入れてもっと精密に検討されん事を希望する。

今井 環： レコンストラクションされた部は無撰択とはいえないことはないか。肝癌の発生が多中心のか単中心的かということは、重大な問題なので、なお今後も更に観察に慎重を期せられ、根拠たるべき所見を加えられんことを期待する。

吉田富三： 1) Zirrhose の Boden に出来る Hepodrom と ohne Zirrhose の Hepodrom とを区別して考える必要ありと思う。

2) 実験では多中心性なる事はたしかであると思う。

52. 子宮頸部癌の組織検索 牛島 宥 (名古屋大学病理学教室)

Histological Study on the Cancer of Portio Uteri.

HIROSI USIZIMA

臨床上一子宮頸部癌を疑い組織検索を行いたる 860 例に対し非腫瘍性のもの 647 例、腫瘍 213 例で内瘤腫 206 例、乳嚢腫 4 例、肉腫 3 例でこれらは比較的初期と考えられる例が多い。瘤腫は扁平上皮癌 191 例に対し腺癌 15 例であり、腺癌例は発生部位的關係、他に腫瘍の及んでいないと考えられる点に加え組織像からも頸部発生を肯定し得ると考えられるものである。すなわち腺癌の占める割合は約 7% 程度で子宮頸部癌のほとんどは扁平上皮癌である。これを角化著明な棘細胞型、所謂 Cancroid 型、紡錘型の基底細胞癌型、ならびにこれらの中間型に分けると、角化型 21 例、基底細胞型 19 例、中間型 151 例であって、一部基底細胞癌型のものも部位によって棘細胞型に移行する像を伴うものが多く、純粋に基底細胞型、あるいは Cancroid 型のもの割合少なく、大部分は中間型のものである。すなわち基底細胞癌、中間型、角化型との間には移行を認める。細胞の造型の度にも種々の段階があり肉腫状を呈するもの、あるいは巨体細胞を有するもの等々が認められ一般に棘細胞型のものにおいて腫瘍細胞の形態的造型の顕著なものが多いようである。増生態度は初期において被覆性が強く乳嚢状に近い増生の型を示すもの、あるいはまた最初より深部増生の傾向の明らかなもの等がある。基底細胞癌型のもは初期においては比較的表層部に止まり各部にわたり不規則な基底細胞層の増生の如き像を示し、しばしば腺管腔内に侵入、腺上皮を持ち上げ管内を埋めるが如き像をみることも多く、また所々にやや大型の細胞巢の深部増生像を示し癌との判断を与える場合もある。検索標本例中わずかではあるが、子宮頸部扁平上皮の類腫瘍性の増生、ならびにこれらより発生せる癌、腺上皮の増生像、ならびにそれらより発生する癌を認め、時に増生像と瘤腫の移行像を思わせるものもある、これらのことよりこの増生組織が癌の発生母地として考え得ることを否定し得ない。

さらに一般に慢性炎症、これに伴う Erosion, Polyp 等において円柱状あるいは嚢子型腺上皮が扁平上皮に類似移行し所謂化生を伴うものがかなりあり、この場合管腔内も上皮細胞が埋め不規則な扁平上皮状排列を示すがかかる場合、これら細胞体は一般に基底細胞型より大型で Eosin に淡染する原形質を有し、細胞の造型を示さない。また多層を形成する比較的表層に近く、空胞状間隙を作るが如き傾向あり、さらに進めば明らかに重層扁平上皮の形態をとる。これらが引続いて腫瘍化することはきわめて稀と考えられるが、一たん扁平上皮化した後さらになんらかの機転により腫瘍化することは否定できないと思うもので、Polyp の例において表層嚢子型上皮で覆われたものより基底細胞癌と思われるものを発生している例を認めた。また結締組織成分増加し、癰痕状に傾きわずかに孤立的に腺構造を残存するが如き部において造型上皮細胞の増生を示すもの、あるいは潰瘍辺縁上皮に腫瘍性を思わせる上皮の増生を伴う場合等いずれも扁平上皮型を呈す。これに加えて明らかに腺癌例において扁平上皮癌への移行を示す部を含むもの、また腺癌より単純癌への移行を示すものもあること、等は化生により生じた扁平上皮より癌腫の発生を否定できないことと共に、扁平上皮癌と腺癌との発生頻度における著しい差異を考察するうえに示唆を与えるものとする。

53. 胃癌癌細胞の粘液化と発育状況との関係

今井 環, 横見崎 郁 (九州大学病理学教室)

Mucous Degeneration and Manner of Growth of Gastric Cancer.

TAMAKI IMAI, IKU KENMISAKI

われわれは癌腫の発育状況を基とし、癌実質と間質との相関関係により、癌腫を硬化型 (C 型)、進行型 (P 型)、淋巴管蔓延型 (L 型) などに分ち (C・P・L 分類と仮称)、その各型と当該患者の術後転帰との関係を検索した (福岡医学雑誌 43 巻, 9 号参照)。その結果、術後生存期間の長いものは上記硬化型 (C) に属するものが圧倒的に多く、一方、腫瘍死をとげた剖検例においては P, L 型の拡がりの程度が高度であり、術後生存期間の短かいものもまた剖検例の場合に近い発育像を示すことを知った。しかし、その間、若干の例外があつて、P, L の程度が比較的大なるにかかわらず、術後長期生存を保つ例が認められ、特別の説明の必要性を感じていた。しかるに、これら例外は、腫瘍細胞の粘液化と関係があるように思われたので、今回は該粘液化の状況と C・P・L 分類との具体的関係を追求してみた。

材料は、当教室剖検例 11 例、手術剔出例 64 例、計 75 例であつて、癌塊全体の発育状況をするため、胃壁の広範囲を含む可及的大なる切片を作り、ムチカルミン染色、一部 Best 氏カルミン染色、PAS 染色を行い、このうち剖検例の 8 例、手術剔出例の 41 例にそれぞれ種々な程度の粘液化を認めた。しかして粘液化例においても、個々の癌実質発育先端部においては、なお非粘液性癌細胞を含むことがしばしばであつて、各先端部における該細胞と粘液化

[GANN, Vol. 44, 1953]

細胞（乃至遊離粘液）との量的関係により粘液化の程度を I（軽度）～V（殆全く粘液化）度に分つてみたところ、同一腫瘍塊においても、部位によりその程度が区々であることが解った。

われわれが先に発表した C・P・L 分類と患者の術後転帰との関係の調査においてはかかる粘液化の程度如何を顧慮することなく、P, L の程度（I～III 度）を判定したのであるが、今回上記の如く、發育先端部における粘化の程度概念を取入れてみると、粘化高度の部の P, L の程度如何は、術後短期死亡に対し決定的意味を有せず、粘化軽度か、あるいはこれを欠如せる（すなわち非粘化癌細胞多数）部の P 型及び L 型拡がりの程度がこれに直接的関係を有することを知り、腫瘍死剖検例においては、常に後者の P, L の高度な部を有することを認めた。例を挙げれば、上記 75 例のうちの第 1 例（C・L II～III, 術後 15 年 6 月健存）、第 3 例（PI・LII, 術後 7 年健存）は L 型の程度が大なるにかかわらず術後長生している例であるが、これらより粘液化 IV 度及び V 度に当る發育先端部をすべて除外してみると、いずれも L 型の部は皆無となり發育型は修正され、術後長生可能の典型なる C 型となるのである。一方、術後生存期間の短かい例、及び剖検例においては、このようにして粘液化先端部を除外してみても、P, L の程度の修正は極めてわずかか、あるいは全くできない場合が多いのである。

以上の所見により、われわれは粘液化性癌腫の發育シェーブに対しては、非粘液化癌細胞の量が最重要な意義を有すると推定するものであつて、従来、粘液癌の所謂悪性度に関する見解がとかく区々であつた点についても、以上の点を考慮すれば、ある程度統一的に是正されるのではないかと思うのである。（文部省科学研究費による）

54. 生体観察による MTK 肉腫の分裂増殖 (16 m/m 映画)

牧野佐二郎, 中原 皓, 川村健彌, 佐々木宏 (北海道大学理学部動物学教室)

Cinematographic Records of Proliferation of Living MTK Sarcoma.

SAJIRO MAKINO, HIROSHI NAKAHARA, KENYA

KAWAMURA, HIROSHI SASAKI

癌細胞の増殖の機構を解明することは、癌の本態ならびにその治療に対する研究に密接なる関連を有するもので重要な研究課題の一つである。この目的のために位相差顕微鏡による癌細胞の生体観察の結果は、幾多の新事実を明らかにしたが、さらにこの観察結果を映画として記録し、その増殖過程における行動を動的に追求することは極めて意義あることと思われる。著者はかかる想定の下に当教室において発生した MTK 肉腫（牧野、田中、加納、1951）を材料として、癌細胞の生体観察下における増殖過程を撮影することを試みた。

実験材料としては MTK 肉腫 I の移植後 3～5 日の腫瘍細胞を用い、観察に用いた標本は次の如き新たに考案した、流動パラフィン法（中原、1952）によって製作した。すなわち普通のホロウガラスの凹面に流動パラフィンを満載し、この上に新鮮な腹水を薄く塗抹したカバー

ガラスをかける。その後静かに圧して余分の流動パラフィンを吸取紙で吸引しそのまま観察に用いる。観察に用いた顕微鏡はオリンパス位相差顕微鏡を用い、対物レンズは PM×100 を用いた。撮影に際しては 16 m/m シネサクラと入手の便なフデフィルムを使用し、また光源としては定格 6V5A の一般顕微鏡光源オリンパス LSB を 8V で作用せしめて 18 駒/秒で撮影した。癌細胞分裂の生体観察には温度がかなり重要な条件であるので、細胞分裂に最もいい 35°C~38°C において行い、温度は 80%~90% が適当のようである。

映画に記録できたものは、主として 1 箇の癌細胞の分裂増殖過程における染色体の行動、ならびに細胞内含物、特にミトコンドリアの行動である。この観察において特に注目すべき事実はミトコンドリアの行動であり、細胞分裂機構に重要な役割を演ずることはもはや明白な事実となった。また染色体の中期核板への配列中における運動、ならびにその屈折率の変化等も興味あるところである。

一方巨大核細胞の分裂過程も記録することができたが、この結果より多極分裂の機構ならびに多倍数性核の形成過程を動的に把握することができた。この観察中に時間の経過と共に逃走細胞の運動が次第に活潑となり、しばしば癌細胞を攻撃する像が観察される。この結果細胞分裂が中絶される場合もしばしばありと注目されたが、この詳細なる行動に関する研究は目下調査中で後日報告する。(文部省科学研究費による)

55. 吉田肉腫細胞の組織化学的研究—多糖体, 脱水素酵素, スルファターゼ, デスルフラナーゼ, リパーゼについて

杉本顯俊, 高橋寿一, 土井甲子郎, 真部 宗, 永井清和, 谷口春生, 桂 億, 片平 保

(大阪大学第二病理学教室)

Histochemical Studies on Yoshida Sarcoma Cells—Polysaccharide, Dehydrogenase, Sulfatase, Desulfurase, Lipase.

AKITOSHI SUGIMOTO, TOSHIICHI TAKAHASHI, KOSHIRO DOI,
HAJIME MANABE, KIYOKAZU NAGAI, HARUO TANIGUCHI,
OKU KATSURA, TAMOTSU KATAHIRA

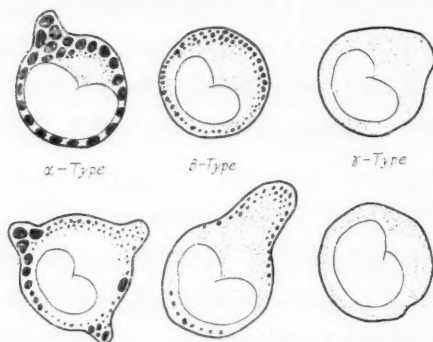
われわれは人体及び動物の材料について種々の組織化学的研究を試みているが、今回腫瘍組織の一環として吉田肉腫細胞の Polysaccharide (PS), Dehydrogenase (DH-ase), Sulfatase (ST-ase), Desulfurase (DS-ase) 及び Lipase を組織化学的に検索した。

実験方法： 常の如く移植した吉田肉腫の腹水を一定の時期に採取して PS 染色には Methanol 固定後過沃度酸 Schiff 反応 (Mc Manus 法, =PAS) 及び四醋酸鉛 Schiff 反応 (清水氏法, =LTAS) を, DH-ase 反応には琥珀酸曹達添加磷酸緩衝液に溶解した Neotetrazolium chloride (NT) の還元反応により (詳細は今春病理学会に発表), ST-ase 反応には Phenol-sulfon 酸曹達 (大原・倉田氏法の変法), DS-ase 反応には cystein 鉛法 (中井・倉田氏法の

変法), Lipase 反応には Tween または Product 81 による Gomori 法の変法をそれぞれ実施した。

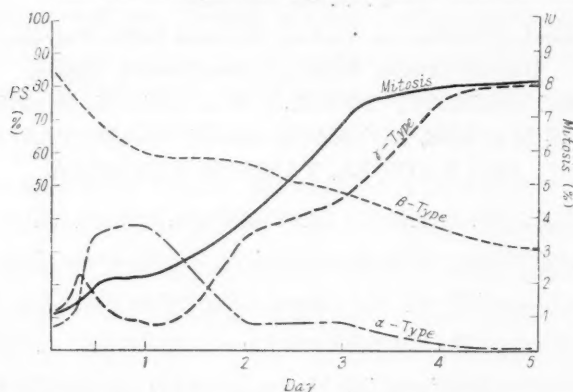
実験成績: (I) PS 染色では PAS と LTAS とで反応の様相にほとんど差異がない。吉田肉腫は細胞質に種々の程度陽性で、主として周縁部に大小の紫藍色の濃染性顆粒として現れる。この顆粒の性状により図 1 の如く α , β , γ の 3 型を区別することができる。 α 型は粗

Fig. 1. The Classification of Stained Figures of the Polysaccharide in Yoshida Sarcoma Cells.



大顆粒, β 型は中等大の顆粒, γ 型は微細彌蔓性の顆粒を有するものをいう。細胞質の偽足様突起内には顆粒が濃厚に集積する傾向がある。顆粒が融合して巨大な滴状をなすものもある。一般に明庭部は大型顆粒はもちろん微細顆粒も欠如しているものが多いことは注目値する。これら α , β , γ の各型の出現の割合を腫瘍発育の時期に従って観察すれば図 2 の如くなる。

Fig. 2. Relationship between the types of Polysaccharide stain (PS) and the developmental stage in Yoshida Sarcoma cells.

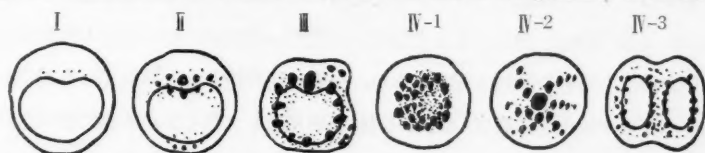


すなわち移植後 12 時間までは α 型少く, β 型が多い。24 時間後 2 日までに α 型の急激な増加が起り, 後漸減してほとんど消失に頻する。 β 型は減少の一途でおよそ 1/3 位になる。これに反して γ 型は初期に小さなピークを造って一旦減少し, 2 日以後急上昇してついに他の 2

型を凌駕するにいたる。なお PS 反応ではこの他に葡萄糖注射群, グリセロ磷酸曹達注射群, スプレーゼ注射群について同様な観察を試みたが詳細は割愛する。また腹水内の他種細胞についても省略。

(II) DH-ase 反応: 一般に核は陰性, 細胞質に陽性で, 暗紫色ないし紫堇色の大小の顆粒が主として核に隣接して出現し, Mitochondria を彷彿せしめる。これらの顆粒により肉腫細胞を大別すればおよそ次の 4 型となる (図 3)。すなわち I 型は少数の微細顆粒が明庭部に出現

Fig. 3. Classification of Yoshida Sarcoma Cell due to NT-granular Distribution.



し代謝機能の低下したもの, II 型は明庭部とその反対側に中等量の顆粒を有し最も普遍的なもの, III 型は核の全周に多量の顆粒を有し細胞質の突起部にも存して分裂前期にあるもの, IV 型は分裂期で顆粒が核間に一塊となって集積するもの (IV-1), 放射状に配列するもの (IV-2), 2 核の中間部及び両外側に存するもの (IV-3) 等が認められる。肉腫移植後 3 時間では II, III 型が多く, 6~12 時間後は III, IV 型が増加し, 24 時間後には I, IV 型が, 2 日後には再び III, IV 型が優勢となる。3~4 日後には II 型が, 6~8 日頃は再び I 型の増加がみられるが, 8 日以後は各型が雑然と混在しており, 個体差も相当大きい。これら各型の推移についてはさらに慎重な観察を要するものと考え。以上の変化から本酵素の活性が PS 顆粒の推移に先行すること及び両者の細胞内分布が対照的なことなどを指摘したい。

(III) ST-ase, DS-ase, Lipase 反応: 種々の条件 (固定, pH, 基質, 温度, 浸漬時間, 反応術式, 賦活剤等) においてこれらの酵素反応を試みたけれども, 吉田肉腫細胞はわれわれの方法では常に陰性であった。

56. 吉田肉腫細胞における核酸, フォスファターゼ及び多糖体の組織化学的研究—Nitrogen-Mustard の影響

島田甚晴, 佐々木栄一, 杉本顯俊 (大阪大学第二病理学教室)

Histochemical Studies on Nucleic Acids, Phosphatases and Polysaccharide in Yoshida Sarcoma Cells. Effects of Nitrogen-Mustard.

JINSEI SHIMADA, EIICHI SASAKI, AKITOSHI SUGIMOTO

昨年の本学会に, 吉田肉腫細胞内の核酸ならびにフォスファターゼの組織化学的研究について特に X 線照射の影響を報告した。今回は抗腫瘍剤としてすでに臨床的に広く応用せられている Nitrogen Mustard の影響を観察した。

実験方法。型の如く吉田肉腫の腹水を移植した雄ラッテ 90~100 g の腹腔内に Nitromin (Methylbis (β -Chloroethyl) Amine N-oxide Hydrochloride 吉富) の 0.05 mg/kg または Nitol (Methyl bis (β -Chloroethyl) Amine Hydrochloride, 武田) の 0.01 mg/kg 宛を肉腫移植後 2~12 日目に 1 回注射して、注射後日を追って採取した腹水内肉腫細胞につき、前回同様核酸及びフォスファターゼを組織化学的に染色検索し、今回は特に清水氏法及び Mc Manus 氏法による多糖体染色を併せ実施した。

なお対称群のラッテには前記の溶剤として使用した生理的食塩水のみを注射した。

Nitromin 及び Nitol 投与による吉田肉腫細胞の一般所見については大体諸家の報告と一致する結果を得たのでその詳細は省略するが、一般に注射後非常に早期 (3~6 時間) に細胞の形態ならびにギムザ染色性に高度の変化が現れ崩壊死滅して行く像が明瞭に観取された。このため実験動物の生存日数は著しく延長して平均 29.8 日という数値を示している。また 1 回の Nitromin 注射で腫瘍細胞が全く消失したものや、わずか 3 回の注射で腹水中に肉腫細胞を存しながら 72 日以上も生存し続けているものもある。

核酸フォスファターゼの染色反応像については前回報告した如く、それぞれの染色において I, II, III の 3 型を区別することができるが、各型の推移を例によって図示すれば、核酸染色の場合の対照群 (生理的食塩水のみ注射) では図 1, Nitromin 注射群では図 2 の如き推移を示す。すなわち I 型及び II 型の減少と III 型の増加が注射後早期にすでに顕著に認められた。この際 III 型中には細胞質の著しい破壊または萎縮を示すもの、細胞質が崩壊消失してほとんど全く核のみが裸出したものが多数に認められ、その破壊の程度に応じて細胞質のピロニン顆粒や核のメチル緑染色性ならびにフォスファターゼ反応陽性度が種々の程度に障害せられる像が認められた。(図 3 A-E)

また各型中には含めなかったが細胞の崩壊された不定型の残渣が多数存在していることも指摘された。(図 3 F)

フォスファターゼ反応における所見は図表が重複するので詳細は割愛するが、ほぼ核酸染色の場合と平行して種々の障害を示すが、障害が一層早期にかつ高度に犯されることが注目された。

以上の所見を総合すると Nitromin または Nitol の 1 回注射によって X 線照射の際に認められたと同様の核酸及びフォスファターゼの染色像の変化が一層早期にかつ高度に出現することが判明した。

多糖体における一般所見は著者等が本学会において別途に示説するからそれを参照せられたい。Nitromin 等の投与による影響としてはわれらのいう r 型細胞の著しい増加が注射後の比較的早期に認められることであるが、実験例数も少なく薬剤投与の時期及び用量等との関係が複雑であるから今後引き続き観察するつもりである。

また Nitromin 等の連続注射の場合については目下研究を続行中である。

Fig. 1. 対称群における吉田肉腫細胞質のピロニン染色像よりみた各型の推移

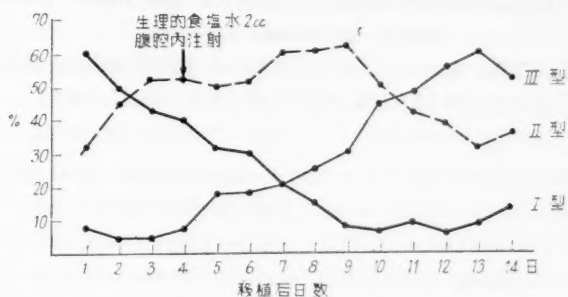


Fig. 2. Nitromin 注射群における吉田肉腫細胞質のピロニン染色像の各型の推移

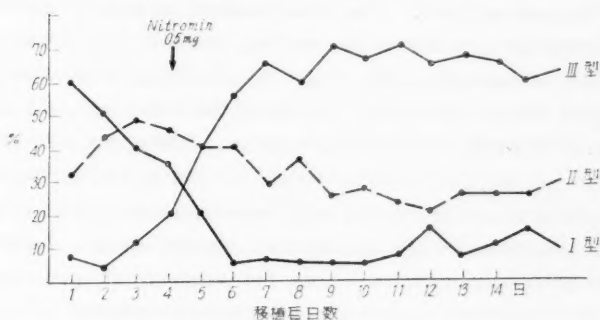
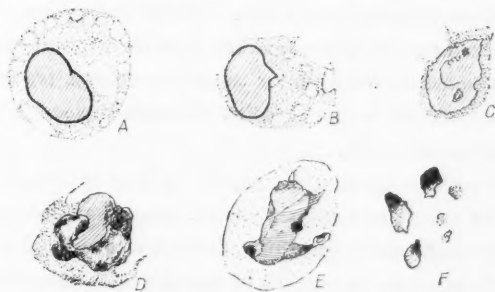


Fig. 3. 吉田肉腫細胞のピロニン・メチール緑染色像 (Nitromin 投与による破壊を示す)



A 空胞増加

B~C 細胞質破壊

D~E 核の破壊像

F 細胞破壊残渣

57. 武田肉腫の分化能と増殖性の変化

相沢 幹, 大橋 登, 加藤元道, 松本勝男, 新井孝義

On the Changes of Differentiation of Cells and Their Proliferative Ability of Takeda Sarcoma.

MIKI AIZAWA, NOBORU OOHASHI, MOTOMICHI KATO,
KATSUO MATSUMOTO, TAKAYOSHI ARAI

(The 1st Department of Pathology, Hokkaido University)

It is generally observed that there are various morphological changes of tumor cells which seem to be closely related with proliferating ability. This relation was studied on Takeda sarcoma. The original picture of Takeda sarcoma varied morphologically between fibroendothelioma-like tumor and spindle cell sarcoma (ascites tumor), depending on the region and stage of proliferation of tumor. The transplantation of the original solid tumor, resembling fibroendothelioma, was successful in neither subcutaneum nor intraperitoneum, while that of the ascites tumor could succeed in both. The small amount of ascites tumor (free round cells) intraperitoneally transmitted did not form ascites tumor, but solid tumor composed mainly of spindle cells. And the abdominal transplantation of this solid tumor grew always as solid tumor. Only the intraperitoneal inoculation of a large amount of free cells became ascites tumor. During the first 12 generations (the I-st period) of successive transplantations, Gifu hybrid rats died commonly of ascites tumor and occasionally of solid tumor without ascites at the mean of 13.7 days after inoculation, while seldom they showed natural healing. Rats of Wistar-Takeda strain never died of tumor, but commonly showed natural healing, and occasionally incomplete takes or negative transplantation.

In this stage, tumor cells in ascites had few mitosis (1-2% of total tumor cells) with prevalent abnormal C-figure like, degenerative types, and they showed a tendency of degenerating with fat granules. Nucleus contained rich rough chromatin with almost no apparent nucleolus. Tumor cells were also easily injured by trypan blue or lithium carmine and were positive in vital staining.

The cells of subcutaneous solid tumor tended to change from round to spindle cells within the course of tumor growth through the stage of syncytial round cells and strand of spindle cells.

When the solid tumor consisting of spindle cells was inoculated in abdominal cavity, it refused to revert into ascites tumor, but always formed solid tumor in abdominal wall. From the above mentioned facts, it was concluded that proliferative potency of Takeda sarcoma decreased in parallel with morphological alteration (differentiation of cells) of tumor cells, being different from Yoshida sarcoma.

Up to date Takeda sarcoma has been transplanted intraperitoneally successively for 92 generations. During this period, ascites tumor was invaded by infection of *Bacilli Gaertneri* for 3 months in the period from the 13th to the 23rd gene-

rations (the 2nd period) and the proliferativity was decreased strongly.

After this infection was medically treated, proliferative potency of Takeda sarcoma was more enhanced than before.

Thereafter (the 3rd period) all of Gifu hybrid rats died of ascites tumor (average 8-9 days). And even rats of Wistar-Takeda strain died of tumor in some cases on the contrary to that of 1st period, while many of them showed natural healing. The tumor cells in ascites became evenly small in size and had no tendency to degenerate.

Nucleus became fainter and mitosis increased (5-6%) with less abnormal figures compared with the 1-st period. However, the numbers of chromosomes are almost about 80 and tumor cells phagocyte India ink and other foreign particles as it was observed in 1-st period, but the cells were scarcely injured by trypan blue or lithium carmine, and also showed negative vital staining on the contrary to the 1st period.

In this stage the tumor cells hardly change to spindle cells even in later stage of tumor growth by subcutaneous inoculation. They showed only syncitial arrangement with net-like blood spaces and fine nets of argyrophile fibers.

When this solid tumor consisting of round cells was transplanted in abdominal cavity, it turned easily to ascites tumor. And even when a small amount of ascites (3000-6000 tumor cells in dose) was inoculated intraperitoneally, ascites tumor broke out 10 days after.

In some cases of subcutaneous proliferation, tumor cells changed to spindle cells with endothelium-like arrangement making blood vessels, with few mitosis and no necrosis, and with increased argyrophile fibers making branches like rough nets, as it was observed in the original tumor.

When the subcutaneous transplantation of solid tumor was carried out successively, the differentiating ability of tumor cells was accelerated slightly and growing potency was decreased in parallel to the course of generations. And tumor showed at last the picture of spindle cell sarcoma containing some syncitial and round cells. When this solid tumor consisting of spindle cells was inoculated intraperitoneally, it could hardly change to ascites tumor but only formed solid nodules in abdominal wall consisting mainly of spindle cells.

Summary: From these facts it can be said that the proliferative ability of Takeda sarcoma was lower in the 1-st period of successive transplantations compared with that of the present. In that time tumor cells could change easily from round to spindle cells within definite number of days after subcutaneous inoculation and the spindle cells refused to change into ascites tumor. However, the present Takeda sarcoma, as it has higher proliferating ability than before, shows some differences in its forms, functions, differentiation and proliferativity compared with the first one. As mentioned above, the tumor cells at present change barely from free round cells to syncitial round cells, but scarcely to

spindle cells and this solid tumor turns easily to ascites tumor.

From these facts it should be considered that the differentiation of tumor cells is related in inverse proportion to the proliferative ability, and that the changing of Takeda sarcoma from serotrop (ascites tumor) to histotrop (solid tumor) depends upon the attitude of proliferativity and differentiation of tumor cells during the successive transplantations.

(文部省科学研究費による)

58. オルトアミドアゾトルオール飼與による白鼠腹水肝癌の
実験的生成 井坂英彦

Transformation of the OAT-Hepatoma into Ascites Form.

HIDEHIKO ISAKA

(The Medical Institute of Sasaki Foundation, Tokyo)

Yoshida, Sato and Aruji succeeded in transforming hepatoma induced by DAB*-feeding into ascites form in the rat.¹⁾ The following experiments were done for the same purpose employing the OAT*-hepatoma.

1. Production of the OAT hepatoma in rats. 2 groups of animals were used in this experiment with different methods of feeding as follows: Group I. 20 normal rats weighing 70 to 90 fed OAT-diet containing 1 mg of the substance per g following Sasaki-Yoshida's method²⁾ for 144 days, then given on the back painting of diluted Fowler's solution 2 or 3 times a week immediately after the cessation of feeding, were fed again with the diet after the period of painting. Group II. 57 rats insusceptible to the inoculation of tumors,** 70 to 180 in body weight, were fed with the OAT-diet including 2 to 3 mg of OAT per g for first 173 days and with the diet containing 1.6 mg of the substance per g thereafter.

Results obtained. 25 hepatomas in total developed at various periods ranging 203 to 414 days in rats of both groups. In the peritoneal fluid of 7 animals with hepatoma, were found free small clumps of various sizes of the tumor cells—the hepatoma island. Details are shown in Table 1.

2. Transformation of the hepatoma into the ascites form. 6 out of 15 hepatomas intraperitoneally transplanted with minced tumor took and 3 of them were continued more than 5 generations. One of the 3 was transformed into the ascites hepatoma as below. The transmissions with peritoneal fluid containing the hepatoma islands were tried repeatedly but only to fail.

Four out of 8 rats intraperitoneally received coarsely minced hepatoma derived from the tumor of 249 days' OAT-feeding (OAT-60, female) took with epiploic tumor mass, and in the one there arose a bloody ascites containing a great deal of free

* OAT, DAB; abbreviations of o-Aminozotoluene or p-Dimethylaminoozobenzene.

** p-Toluyldiamine sarcoma, OAT-hepatoma and DAB ascites hepatoma were used. Cf. "Production of the hepatoma in rats insusceptible to the transplantation of hepatoma" in this journal.

p-Toluyldiamine sarcoma: Cf. Gann, 43 Nos. -2, 3, 4., 290, 1952.

hepatoma islands which are visible to the naked eye, about 3 weeks after the inoculation. OAT-I strain of the ascites hepatoma was established with this ascites through the successive transmissions. In the next generation of the remaining tumors inoculated by the same method, another ascites tumor was gained which is the origin of OAT-II strain. That is to say, 2 strains of the ascites hepatoma were obtained from the tumors of the same origin. Details of this are shown in Table 2. Trials to transform other 14 hepatomas of different origins were repeated in 248 rats by the same way without success.

3. Microscopical findings of the new ascites hepatoma. The tumor ascites was stained with Sato's aceto-gentianaviolet solution³⁾ for examination. The hepatoma islands present themselves in the form of various kinds such as globular, discal, band-like, ring-shaped, bunchy grape-form, etc. They vary considerably in size. The largest discal one of some 1.5 mm in diameter has been observed and the small, a combination of several cells. They are principally consisted of 2 different kinds of tumor cells. The one which forms usually the outside layer of islands, rarely the most inside stratum in some islands, with long narrow nucleus is seemingly of endothelial nature. The other with round nucleus with a few prominent nucleoli is to be considered as the cell of hepatic nature. But the typical islands composed of 2 kinds of cells are generally few. The so-called 'pair', the smallest island of the 2 cells, is seldom met with. Abundant mitotic figures are usually seen in every side of the island. There are often free tumor cells increased in number, some of them being in mitosis in the tumor ascites. The phagocytic nature of endothelial cell was not ascertainable owing to its uncolorability by the vital staining with lithion carmine and Indian ink solution. By silver impregnation of Pap's method, also by Foot's stain, membranous constructure with branchy ramification or with fibrous network of the silver fiber is found on the surface of island.

4. Growth of the transplanted tumor. In the animals intraperitoneally transplanted, there arise a bloody ascites including a lot of hepatoma islands generally in 10 days after implantation. We can observe the islands taking a great deal of varieties of size and shape in this ascites, which are increasing in great numbers just like the pure culture. Free tumor cells and the paired ones as well as the small islands increase in the later stage of the disease. It is noteworthy that the ascites of OAT-II strain filled with innumerable free cells of hepatoma and few islands are occasionally found. Within 4 or 5 weeks after transplantation the majority of tumor animals die of increased tumor ascites and intense tumoral invasion into the host tissues such as omentum, mesentery, retroperitoneum, diaphragma, etc. The tissue infiltrations, the macroscopical aspects of which are multiple white nodules of various sizes, take the figures of typical spontaneous hepatoma under the microscopical examination. Distant metastases were seldom found in the pleural wall with tumoral hemothorax.

5. Transmissibility.* Under the microscopical controls of tumor ascites, successive transplantations were done intraperitoneally. The both strains of ascites hepatoma are now in the 12th generation. Transplantation rates are 64.6% in OAT-I strain and 74.1% in the other. Life days of the tumor animal are 33 days in the former and 26 days in the later on an average.

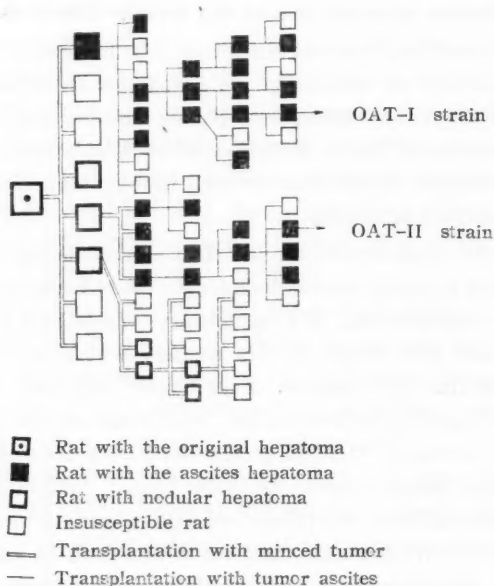
* Cf. "Studies on the ascites hepatoma (II)" in this journal.

References: (1) Yoshida T., Sato H. & Aruji T., Proc. Jap. Acad., 27-8, 485, 1951. Sato H. & Aruji T., Gann, 43, Nos. -2, 3, 4, 254, 1952. (2) Sasaki T. & Yoshida T., Virchow's Archiv., 295, 175, 1935. (3) Sato H., Trans. Soc. Patho. Jap., 40 Ed. Reg., 139, 1951.

Table 1 Tumors produced by OAT-feeding and transplantations of them

	Tumors developed		Cases with hepatoma island	Cases of transplantation	Takes
	Hepatoma	Cholangioma			
Group-I	3	0	0	2	0
Group-II	22	(2)	7	13	6

Table 2 Schematic representation of the OAT ascites hepatoma production.



59. 吉田氏腹水肝癌の核病理学的検索

佐藤二郎, 小林 滋, 三井春也 (岡山大学病理学教室)

Karyopathological Studies of Yoshida's "Ascites Hepatoma."

JIRO SATO, SHIGERU KOBAYASHI, HARUYA MITSUI

先に浜崎らは“吉田腫瘍”について核病理学的検索を行い“吉田腫瘍”の母細胞に關してのみならず、広く一般腫瘍学の研究法にも大きな寄与をなした。われわれはこの方法を吉田氏の“腹水肝癌”に応用し“吉田腫瘍”との比較検討を行った。フォイルゲン染色 フォイルゲン原法及び浜崎汞合剤固定共に細胞質に陽性顆粒を認めない。時々肝癌細胞中に小数の2~5 μ 大の反応陽性の塊状ないし球状物をみるが、形態及び分布から推して核破壊物と考えられる。

C. F. J. 染色 クローム合剤固定 腹水穿刺材料によって多少所見は異なるが一般に肝癌島には2~3 μ 大塊状あるいは中空状の濃紫赤色に染まるかなり境界鋭利な顆粒をやや多数に認める。細胞質の基質は淡く紫色に染まり、内に微細顆粒を平等に認める。単離した場合には上記大顆粒を有する細胞は少なくなり、また一細胞に含まれる数も少なくなる。細胞質に平等に分布する微細顆粒は時として核側に緻密なことがあるが明庭をとり囲むことはない。細胞核は一般に無色にすけてみえるが特に核形質が彌蔓性に弱く紫色にそまり同時に核網結節が比較的濃く紫色にそまる核を認める。核膜は一般に呈色しない。肝細胞と星芒細胞との鑑別は顆粒のみによっては困難であるがやや前者の方がCr顆粒に富むようである。汞合剤固定 肝癌島には2~3 μ 大の多くは中空性一部充実性の紫赤色顆粒を散在性に少数ないし中等数認める。これらの顆粒は集まっていることはあるが融合することはほとんどない。癌細胞質は淡く紫赤色にそまり微細なやや呈色の弱い紫赤色顆粒が平等彌蔓性に存在する。この基質に存在する微細顆粒はクローム顆粒に比し明瞭でかつ量も多い。単離した場合には基質顆粒は微細ではあるが顆粒状態が明らかとなる。これに反して2~3 μ 大の中空状顆粒は少なくなりあるいは全くこれを認めない。核膜はクローム固定ではほとんど認められなかったが汞固定の場合には細いかななり明瞭でありかつ核膜に外接した微細汞顆粒を認めることもある。肝細胞と星芒細胞間には著明な差異はないが、やや粗大な顆粒が後者において多いようである。**チオニン染色** 一般に腫瘍細胞原形質中には紫色にメタクロマジーを起して呈色する0.5 μ 大の比較的均整な顆粒が充満している。肝癌島を形成する場合には単離した場合に比して顆粒状態が明らかでない。核の形態、細胞の位置及び形から案じて星芒細胞と考えられるものでは肝細胞に比して紫色メタクロマジー物質が多くかつ核側に緻密に存するようである。個々にあるいは所謂組單位に遊離した場合には時に紫色にそまる顆粒によって囲まれた不染色性の明庭を現すものが散在性に認められる。上記の顆粒は核分裂に際してはやや粗大となり、数を減ずるために顆粒状態は明らかとなる。因みに腹水中の単球は赤血球や腫瘍細胞変性物を貪喰し、その貪喰物の周囲に紫色

顆粒をみる。しかしこの場合の顆粒は不規則、不均等で腫瘍細胞のそれとは全く異なる。パリット水分別後チオニン染色を行ってみると細胞質中の紫色調の顆粒はすべて消失しわずかに平等彌蔓性に青紫色にそまる。これに比して核は紫色調が濃厚となり核分裂像が印象的である。

ピロニン染色 一般的に肝癌島には 1~3 μ 大の光輝性の赤色調の強い顆粒を少数~中等数認める。本顆粒は穿刺材料によって出現量を相違しほとんどあるいは全く認められないものもある。同一材料では肝癌島を形式する腫瘍細胞が小型である場合に顆粒が多いようである。その分布及び形態はやや KEG と似ているが同例穿刺材料で比較すると KEG の方が多量である。細胞質にはチオニン顆粒と同様の微細顆粒が存在する。パリット水分別によって細胞質の微細顆粒は消失するが大顆粒は残存するものが多いようである。以上の所見から吉田腹水肝癌の場合も一般腫瘍ごとに“吉田腫瘍”の場合と同様に細胞質に多量の核酸を有するといえる。また吉田腹水肝癌に現れる細胞の内吉田氏のいう肝細胞と星芒細胞には、著明ではないがある程度の相違を認め得る。吉田腫瘍腹水とは次のような点で異なっている。(1) ピロニン及びチオニン顆粒は吉田腫瘍に比しては小さくかつ不明瞭であり、明庭の形成は一般には認められない。腹水肝癌には本体不明のピロニン好性顆粒がある。核仁の呈色は吉田腫瘍に比して弱い。(2) KEG 吉田腫瘍腹水の場合のように明庭の周囲に集するという傾向はないが量的には多くかつ大きい。(3) フォイルゲン染色 吉田腫瘍の場合のような原形質内陽性顆粒は今のところ認めていない。

60. ラッテ睪丸性細胞の染色体について

臼淵 勇, 小関哲夫 (弘前大学病理学教室)

Studies on the Chromosomes of Male Germ Cells of the Rat.

ISAMU USUBUCHI, TETSUO KOSEKI

ラッテ体細胞(淋巴節細胞)の分裂に際してみられる染色体の数は 25 から 45 の間を変動し、40 前後に多くみられるのは事実であるが、牧野氏のいう 42 という基本数を求めることは困難であること、及びその形にもまた種々のものがみられ、大小の V 型染色体もみられることはすでに報告した。(昭 27, 病理学会東部地方会)

性細胞の分裂によって体細胞が生じてくるのであるから、細胞分裂によって常に同一の染色体を生ずるものとすれば、性細胞と体細胞の染色体に相異があるべきではないという理論が生ずる。これに反してラッテ体細胞の染色体がわれわれの報告した如く不定であれば、性細胞の染色体もまた不定ではなからうかと容易に相像される。

1) われわれは前回と同様に押し潰し Aceto-dahlia-violet 固定染色法によって、ラッテ(Rattus norvegicus) 睪丸性細胞の染色体を観察した。その結果染色体の数は 9 より 81 に及んで大きく変動していて、従来基本数と考えられている 42 及び減数分裂の 21 に一定するこ

とは不可能であった。一般に正確な染色体数を数えることは困難であったが、確実に数えることができて、これを模写したもの 28 個についてみると、染色体数 5~10 (1 個), 11~15 (5 個), 16~20 (5 個), 21~25 (6 個), 26~30 (1 個), 31~35 (1 個), 36~40 (3 個), 41~45 (4 個), 50 以上 (1 個) となって 11~25 の間及び 36~45 の間に多い。この外に正確に数えることが困難であったもので 20 前後のもの及び 40 前後のものが多かった。この事實はラッテ睾丸性細胞は体細胞と異なって 20 前後及び 40 前後の二つの山を有して変動していることを示し、40 前後のものは今日までの精原細胞に当り、20 前後のものは減数分裂の精母細胞に当るものであろう。染色体の形は棒状、粒状、さらにこれらの組合わされたものが種々の程度に混在し、特に染色体数 20 前後のものにしばしば縦裂の初期像様所見のもの、裂目が一端にみられるもの、中心部が明るくなって輪状になるものがあり、時に同形の相接した 2 個の染色体に分れたものもみられる。これらの所見は腹水肉腫 (吉田-, 弘前-, 武田-, 白淵-) の分裂中期の縦裂において注意してみると必ずみられる所見であって、決して精母細胞の減数分裂に特有のものではない。われわれは減数分裂において遺伝因子の半減することを否定するものではないが、減数分裂に特有な形態が考えられるべきか否かは疑問である。なお V 型染色体に相当するものも稀にみられた。

2) ラッテ体細胞の染色体数が一定でないことはわれわれの淋巴節細胞の染色体のみでなく、すでに田中氏は胎児及び肝細胞の再生時に認めているところである。われわれの今回の実験によってラッテ睾丸性細胞もまた体細胞と同様に 40 前後に変動するものと、この外に 20 前後に変動するものの二つの山があつて、今日まで考えられていた 42 の基本数及び減数分裂の 21 という数とは一致しないことが明らかとなった。これを単に染色体異常として片づけるのは困難である。一方吉田肉腫を初めとしたラッテの各系腹水肉腫 (MTK_{1,2}-, 弘前-, 武田-, 白淵-) のいずれにおいてもその染色体の数と形は 40 あるいはそれ以上の数を中心として変動し、42 という基本数に固定することはもちろん、単なる異常として考えることも困難である。われわれの今回の実験で正常細胞もまた腫瘍細胞より程度は少ないが、同様にその染色体数は変異しているものであることが明らかにされたことによって、今日まで問題となった腫瘍細胞の染色体の変異の理由もまたおのずから明らかにされた。

かくて正常細胞及び腫瘍細胞を通じて染色体の数と形は一定していないということは今日までの Morgan 派の学説をもってしては如何にしても理解することは不可能である。

われわれはここにおいて染色体の数と形が一定でなくとも差支えないという遺伝学の新しい理論を考えざるを得ない。すなわち遺伝因子は Morgan の考える如く父性、母性の相同染色体に分離して存在するものではなくて、猩々蠅の唾腺染色体に考えた如く、1 本の染色体に父性、母性の相同の遺伝因子が接合して含まれているものと考えてみよう。さらに染色体は全体として 1 本の長い糸状のもので、これが棒状あるいは粒状に自由に切断されると考えると、染

染色体の数と形は如何に変化しても、遺伝因子の変化を伴う必要はない。すなわち同一生物の染色体の数と形は自由に变化して差支えないことになる。正常分裂ではこの遺伝因子は倍化して、各染色体に縦裂が入って分離して、全く等価の細胞2個を生ずる。減数分裂ではわれわれのみた限りでは特殊の形態は認められないがこの際は遺伝因子の倍化はおきないで、父性、母性の遺伝因子が初めて分離してゆくものであろう。この際の染色体の数がおよそ半減しているのは、細胞が成長を行わないで、小型のままで分裂に入るためであらう。このことはわれわれの新腹水肉腫(白濁)において腫瘍細胞の大小不同性が極めて著明で、この中で大型細胞の分裂時の染色体数は75を中心として変動し、小型細胞の染色体数は40を中心として変動しているという事実によって明らかにされたものと思われる。

61. 人癌細胞のラッテ腹腔内における生態観察

佐藤春郎, 有路智彦, 皆瀬 明, 中村久也, 小田喜成和 (東北大病理)

Observations on Human Cancer Cells Living in the Peritoneal Cavity of Rats.
HARUO SATO, TOMOHIKO ARUJI, AKIRA KAISE,
KYUYA NAKAMURA, SHIGEYOSHI ODASHIMA

人癌細胞をラッテの腹腔内に移入して、その腹腔液を検査することにより癌細胞の染色体、形態、ナイトロミン効果等をやや詳細に観察することができたので、その成績を報告する。

59歳の卵巢癌患者(剖検により Granulosa cell tumor (Carcinoma) と診断された)が生前著明な癌性腹膜炎の状態を呈し、腹水中に多数の癌細胞が浮遊増殖していた。この腹水洗滌0.03~0.1 ccを成熟ラッテ4頭の腹腔に注射し、これをアセトゲンチアナ紫法で検した。

注射後3, 9, 12時間までは反応細胞(中性白血球, 単球等)増加が強く、人癌細胞の分裂像はほとんどみられない。しかし24時間になると分裂像が現れ、分裂各期の細胞を容易に見出すようになる。その後分裂像は減少しはじめ、72時間から96時間の間に癌細胞はほとんど消失し、崩壊破片のみを認めるようになる。すなわち移入後24~72時間の間、48時間を山として最も盛んに増殖することがわかる。

人癌腹水をさらに大量(0.1~0.5 cc)注入するときは分裂像はこの期間にさらに多数観察される。以上の方法でラッテの腹腔内の人癌細胞を観察すると、その結果は人体腹水中における所見と全く同じで、染色体数は非常に変動がつよく、その数が非常に多いものが多い(詳細は後に報告される予定である)。V字型の染色体をもったものも少なくない。

なおマウス4頭の腹腔内に移入したが、ラッテの場合とほとんど同じで、人癌細胞の分裂は48時間目にはすでにみられなくなり、72時間では癌細胞の破壊が著明である。すなわちラッテの場合に比し、細胞の消失が早期であり、染色体の観察にはやや不適当であった。

また上述の如くラッテ腹腔内で増殖しつつある人癌細胞に対し、ナイトロミンの効果を検索

した。すなわち同患者の腹水を大量 (0.1~0.5 cc) に、成熟ラッテ 2 頭の腹腔内に注入、同時にナイトロミン 10 mg/kg を腹腔内に注射した。すでに吉田肉腫及び腹水肝癌の場合と同様のナイトロミン効果 (染色体の散乱, 断裂, 凝集, 分離不全等) が人癌細胞にも著明に現われた。この所見は患者の腹腔内に直接ナイトロミンを投与した場合の所見と全く同じである。

以上の如き経験から人癌細胞の染色体を検査するには人癌細胞を一時ラッテ腹腔内に移入することが一つの有効な方法であると考えられる。また同じ方法によって化学物質が人癌細胞に如何に作用するかを検討することもできる。

われわれは上述の他に別の癌患者の淋巴腺転移巣から得た材料をもこの方法で検査し同様の成績を得た。

この移入実験には腹水または胸水中の自由癌細胞を移入することが最も適當であるが、癌組織の穿刺材料あるいは癌組織を塵状に碎いたものでも実験することができるので、われわれはさらに他の腫瘍についても経験例数を重ねようと思っている。(文部省科学試験研究費による)

62. エールリッヒ腹水癌の形態学的研究 (第一報)

小山八郎, 蝶良義彦, 寺島 寛, 猿山義雄, 滝 一郎, 宮地 徹

Morphological Study of Ehrlich Ascites Carcinoma (First Report)

HACHIRO KOYAMA, YOSHIHIKO TSUBURA, HIROSHI TERASHIMA,
YOSHIO SAYAMA, ICHIRO TAKI, TORU MIYAJI.

(First Section, Department of Pathology, Osaka University)

Origin of the tumor: A transplantable mammary carcinoma, found by Ehrlich and Apolant, occurred spontaneously in a mouse, and was converted into ascitic form by Loewenthal in 1930. Since then, it was named as Ehrlich Ascites Carcinoma and has been widely used for cancer research in Europe and America. A successful transplantation of this tumor has not been carried out in Japan. However, it was recently brought to our laboratory by one of the authors.

Component and changes of the cells in ascitic fluid: A small amount of peritoneal fluid can be aspirated from normal mice by using a capillary glass tube. The cell component of this fluid, as listed in Table I, consists largely of monocytes, and small quantity of lymphocytes and neutrophils and scarcely of mast cells.

Table I. Cells observed in the abdominal fluid of normal stock albino mice.

Cells	Percentage
Neutrophile leucocyte	5.5
Eosinophile leucocyte	0
Mast cell	0.5
Lymphocyte	2.5
Monocyte	91.5

When the ascites carcinoma is implanted intraperitoneally in stock albino mice, foreign body reaction is found in ascitic fluid in one or two days after transplantation, that is, increase of neutrophils and mast cells. Thereafter, lymphocytes

and monocytes, especially large lymphocyte-like cells become more conspicuous and tumor cells with basophilic protoplasm increase in number showing many mitotic figures. Viscosity and the number of tumor cells per 1 cm³ is highest in these days. After 7 days of inoculation, degenerative changes such as large vacuole in protoplasm, multinuclear giant tumor cells and naked nuclei become evident. The animals usually die after 8 to 16 days of transplantation with 5 to 10 cc of ascites, sometimes hemorrhagic, in the peritoneal cavity (Figure 1).

Cytology of Ehrlich Ascites Carcinoma with various staining

a) Giemsa staining. To obtain a good result, smears must be dried and fixed with alcohol as quick as possible, because the cell membrane of tumor cells after 7 days have a tendency to break down during these procedures. As the protoplasm of tumor cell is so basophilic that it is necessary to use thinner Giemsa solution than for the normal use. The protoplasm stained blue in color showing no azur rosette, such as seen in Yoshida sarcoma. Most of the tumor cells contain moderately large vacuoles in its protoplasm and they are most conspicuous 7 days after inoculation. As will be mentioned later, it seems to be fat granules.

b) Aceto-gentian-violet staining. This is one of the most proper and best stainings for chromatin. A solution of 0.2% is suitable for the staining of this tumor. Chromatin stained shows more slender appearance than with Giemsa staining or under phase microscope. Many abnormal mitotic figures can be observed by this staining.

c) Mann Staining. Nucleolus can be stained reddish in color only with the original method of Mann. Two or three irregularly shaped nucleoli are contained in a large nucleus of tumor cell.

d) Toluidin blue staining. Chromatin stained with toluidin blue shows violet-reddish in color, and metachromatic substances can not be seen in protoplasm of tumor cell.

e) Fat staining. Fat cannot be stained well by normal procedure but following method is found to be suitable for demonstration of the fat droplets in protoplasm, that is, by coating albumin-glycerin or glycerin on glass slide before making smear of the ascites on it. It is considered that the vacuoles around the nucleus demonstrated by Giemsa staining may be the fat droplets considered from its size and localization in protoplasm. They increase in number and size on 6 to 8 days after transplantation. The fat droplets can also be demonstrated in Yoshida sarcoma by this method, but they are usually smaller than those of Ehrlich ascites carcinoma.

Observations under phase microscope. Ascitic fluid is a good material for cytological study under phase microscopy. In the protoplasm, some round droplets are observed, which are assumed as fat. In some instances, mitochondria is observed with this method around the nucleus. Nucleolus, that is hard to stain

with Giemsa, shows clear appearance with irregular shape. The azur rosette, as was seen well in Yoshida sarcoma, can not be recognized in Ehrlich ascites carcinoma.

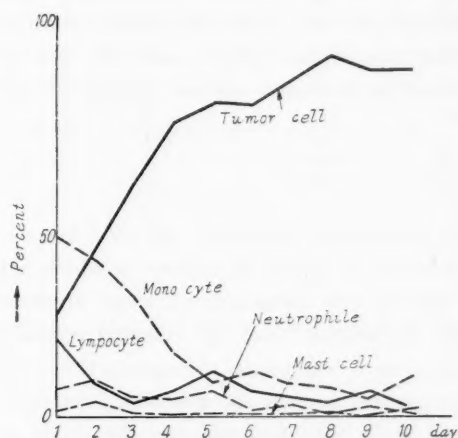


Fig. 1. Various Cells in Ehrlich Ascites Carcinoma

63. 種々純系の乳腺腫瘍の組織像の比較

赤松保之, 蝶良義彦, 小田富雄, 河野 修, 石田博明, 宮地 徹

Histological Study of Spontaneous Mammary Tumors in Mice of Various Strains.

YASUYUKI AKAMATSU, YOSHIKO TUBURA, TOMIO ODA,
OSAMU KAWANO, HIROAKI ISIDA, TORU MIYAJI

(1st section, Department of Pathology, Osaka University)

The structure of mammary tumor in mice is rarely uniform, and different parts of one tumor show different structures. Therefore, the classification of the mammary tumors is a difficult and confused problem. Nevertheless, when our collection of mammary tumors in mice were examined, it was noted that tumors in mice belonging to an uniform source may reveal a significant preponderance of some histologic variant if these tumors are compared with other large uniform collections.

Since histological appearance of the cells of mammary gland resembles that of ducts, it was difficult to differentiate carcinoma of the mammary ducts from that of lobules. However, the tumors were reviewed, and they were divided into following 3 groups as summerized in Table 1.

Type of tumors: 1. Duct type—This type of tumor showed very variable patterns with areas less than half to none of acinal structure and had predominantly solid groups of epithelial cells surrounded by abundant connective tissue. The pattern made by proliferating tumor cells was so variable, that papillary

Table 1. Occurrence of mammary tumors in mice

Strain	Number	Duct type	Acinus type	Squamous cell type
Our own	28	29	9	1
C3H/He	34	17	23	0
RF	18	15	5	1
dba2	2	1	1	0
Stock	12	8	4	0
C3H/n	5	4	1	0
Total	99	74	43	2

carcinoma, cribriform or laciform carcinoma and solid masses were observed.

2. Acinus type—This is a group of tumors in which acinar architecture is predominant. The tumors are composed of large areas consisting of small glandular and tubular structures lined by cuboidal epithelial cells in a rather compact arrangement with a suggestion of reproduction of the mammary acini. The stroma may be noticed as closely grouped, scattered, or gathered into bands. In spite of the great individual diversity the group as a whole appears fairly uniform.

3. Squamous cell type—Small scattered patches of squamous cells are not uncommon in many mammary tumors, but in the tumors grouped here, large area, which sometimes occupies nearly the entire cross section, showed an epidermoid structure, and resembles the adenoacanthomas described in human tumor. Increased number of mitotic figures and anaplastic structure are not secondary transformation. According to recent investigations it was reported as particularly frequent in animals without the mammary tumor agent. The neoplasm suggests a balanced malignant transformation of several element of the glands, perhaps indicating an attempted reproduction of an organ rather than single tissue. Total number of tumors is greater than that of mice given in Table I, because a few animals had more than one tumor. As a whole, duct type of tumors were most predominant, except C3/He strain of mice preponderant in acinus type.

Of 28 mice of our strain, which has been reported last year, metastases were found in the lung of all the 10 mice, in spleen in 2, and in liver in one animal. Relation, which was not distinct, between type of tumor and site of metastasis is shown in Table 2.

Table 2. Site of metastasis and type of tumors found in our own strain

Type	mice	lung	spleen	liver	heart
Single tumor duct	5	5	1	0	1
acinus	2	2	1	1	0
Double tumor two duct	2	2	0	0	1
acinus duct	1	0	0	0	0

Recurrent tumor after extirpation was observed in 7 mice of our own strain, and 2 C3H/He strain, which resembled the original one, except 1 tumor of squamous cell type converted into duct type.

There was no relation between transplantability and type of the tumors which arose in mice of our strain. We could not find the transplantability of spontaneous tumors in mice beyond the genetic barrier described in the previous report.

Table 3. Transplantability and tumor type

Type	No. tumor	No. mice	No. takes
Duct	4	20	3
Acinus	5	47	5
Squamous	1	1	9

As listed in Table 4, no difference of the histological picture according to age was observed.

Table 4. The average age at which the mouse developed tumor is approximately 10 months.

Age (month)	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Duct	2	2	2	4	4	4	1	5	0	1	1	0	0	1
Acinus	1	0	0	3	1	0	1	2	0	0	1	0	0	0

In summary, histological study of the mammary tumors in our own strain, C3H/He and RF strains revealed 3 groups of tumors, duct type, acinus type and squamous cell type. Some biologic behaviors based on histological features were discussed, but they were not remarkable.

64. 特発性ハツカネズミ肝腫瘍の組織学的分類

宮地 徹, 石田博明, 松尾晴夫, 岡村昌一, 北村 旦

Histological Classification of the Spontaneous Hepatic Tumor of Mice*

TORU MIYAJI, HIROAKI ISHIDA, HARUO MATSUO,
SHOICHI OKAMURA, HAJIME KITAMURA

(Pathology Department of Osaka University)

In spite of extensive study of histology concerning experimental hepatoma produced by azo-dyes, few details have been published in regard to that of spontaneous hepatic tumor of mice. Consequently no paper has been published concerning its histological classification. The present paper deals mainly with histopathology of such spontaneous hepatic tumor as well as an attempt to classify them on

* Part of this work had been carried out by one of authors (T.M.) at the laboratory of pathology of National Cancer Institute (Chief: Dr. Harold L. Stewart), when he was a special research fellow of National Institute of Health, Public Health Service, Federal Security Agency, U. S. A.

histological findings based on the measurement of nuclear size of tumors.

The material for this study, as shown in Table I, consisted of 64 spontaneous hepatic tumors, and most of which have been collected by Dr. H. L. Stewart at the National Cancer Institute, Bethesda, Maryland.

The spontaneous hepatic tumors, in general, were well defined and circumscribed but not encapsulated. They were gray, yellowish brown or reddish brown in color. The size of the tumors varied, ranging from 0.2 to 2.0 cm in diameter. Histologically tumor cells in general were arranged in cords and were separated by sinusoids lined with endothelial cells, or by endothelial cells alone, thus resembling the pattern of normal liver. The cytoplasm of the tumor cells was noticeably more basophilic than that of surrounding normal liver cells, and in some specimens a basophilic substance with a distinctive perinuclear arrangement in the peripheral cytoplasm away from the nucleus was seen. It was more filamentous than in normal cells, and oriented in concentric rows of fibrils perpendicular to the cell membrane. Those basophilic substances occupied the peripheral one-third or half of the cytoplasm, leaving a comparatively acidophilic clear perinuclear zone in the center of the cell.

Ordinarily, the hepatic cell tumor, whether induced or spontaneous, consists of two main components; namely, hepatoma cells and endothelial cells. Like hepatoma cells, the endothelial cells sometimes proliferated to form a macroscopically reddish purple tumor. Histologically these hemangiomatous tumors were predominantly of a sinusoid type or a venous type, but they were never entirely homogenous since both formations occurred in each tumor.

Hemangio-endothelioma. Two livers showed very marked proliferation of endothelial cells which were diagnosed as hemangio-endotheliomas. The cell nuclei were elongated, short spindle or rounded in shape and the cytoplasm was acidophilic. They formed irregular networks or solid masses, cells which varied in shape and were located in a supporting meshwork of reticulum fibers. Erythrocytes were found in small interstices among the cells. In some areas, large round endothelial lined blood cavities were formed.

Bile duct in the hepatic cell tumor. In the series of animals examined, no cholangioma or neoplasm derived from the bile duct was found. Furthermore, the presence of bile duct tissue in the spontaneous hepatic tumor was rare. In only three cases, one or two bile ducts were found in hepatoma. Those bile ducts resembled very closely the ordinary bile ducts found in normal liver.

Nuclear size in spontaneous hepatic cell tumors. Although the nuclei of cells from different tumors varied greatly in size, the majority of nuclei in an individual tumor were of uniform size. The nuclear size of the predominant cells, therefore, could be used in preparing a classification of the tumors. The actual measurement of nuclear volume confirmed this impression of uniform size, and these hepatomas have been classified in three major tumors, namely, small cell type,

normal nuclear volume cell type and large cell type tumor.

Small cell type of tumor. This small cell type of tumor consisted of cells obviously smaller than those of normal liver. The cells formed a compact mass rather than distinct cords and did not show a lobular structure. Generally, the nuclei of this type of tumor cell were poor in chromatin and stained faintly in pyronin methyl green preparations. By measurement, diameters of the nuclei ranged between 5.9 to 6.5μ with a distinct peak diameter at about 6.2μ . Consequently, the nuclear volume of most cells of this type of tumor was calculated at $107.3\mu^3$. The nuclear volume of the normal hepatic cells from non-tumorous parts of the same liver and from normal non-tumor-bearing liver was $211.7\mu^3$. Therefore the volume of the nuclei in the small cell type tumor is about one-half that of the normal or regular cells. These findings suggest that this small cell type of tumor is distinct and it has been designated as **small cell type tumor**.

Normal nuclear volume cell type tumor. Hepatic tumors grouped under this type were more basophilic than the neighboring non-tumorous liver. The basophilic substance of the cytoplasm was distributed homogeneously in fine granules or in the form of small rods. They differed from the clumpy or amorphous form of basophilic material characteristic of the normal liver in having a more distinct pattern. The size of the nucleus of this type tumor was as large as that of the nuclei of normal liver cells. The maximum peak of the nuclear diameter of the nuclear population was estimated to be 7.4μ , and the volume was $212.2\mu^3$. This corresponded to the nuclear volume of the normal hepatic cells (Regelzelle).

Large cell type tumor. The cells of this type of tumor possessed a large amount of cytoplasm rich in basophilic substance in the form of short rods of fibrils. The basophilic fibrils were arranged radially in the periphery of the cytoplasm. Cords of tumor cells were lined with endothelial cells, but the cell cords were markedly irregular, some being narrow, others wide. The nuclei of tumor cells were in general larger than those of "regular" hepatic cells. Nuclear volume varied greatly. One peak of nuclear volume occurred at 7.6μ ($229.9\mu^3$) and a second distinct peak of nuclear volume appeared to be about $450\mu^3$ (9.5μ in diameter), which is about twice that of normal hepatic cells. These large nuclei had a greater amount of chromatin than the nuclei of other types of tumor, and some were densely packed with it. In contrast to normal liver nuclei, the chromatin of the **large cell type** hepatoma seem to be accumulated near the nuclear membrane.

It is of interest to note that this type of tumor was always accompanied by other types of tumor intermingled within it. This large cell type was more commonly associated with the **normal cell type** than with the **small cell type** tumor. The borderline between the types of intermingled tumors was in general clearly demarcated. Round or irregular nodules of large cell type tumor appeared

to be within the tumor of another type, suggesting a tumor within tumor.

Summary: A histologic classification of 68 spontaneous hepatic tumors in 66 mice has been devised. It is based on the measurement of nuclear volume and reveals that three types of tumor; namely, small cell type, normal cell type and large cell type may be differentiated.

(Part of this work was published under the title of "Some Observations on the Volume of the Nucleus of Spontaneous Hepatomas" in Journal of National Cancer Institute 13: 627, 1952.)

Table 1. Strain and sex of mice

Strain of mice	No.	Sex of mice	
		Male	Female
A	5	2	3
ABC	4	4	0
C3H	54	54	0
C57 BL	1	1	0
D	1	1	0
I	1	1	0
Total	66	63	3

65. Osteopetrosis を伴う家鶏淋巴腫症の一例

渡辺文友 (長崎大学医学部家畜医学研究所)

A Case of Fowl Lymphomatosis Accompanied by Osteopetrosis.

FUMITOMO WATANABE

家鶏淋巴腫症 fowl lymphomatosis という疾患群の少なくとも一つの型は、悪性腫瘍とみなされ得るがゆえに、癌の原因と関係づけてみると興味がある。ワイラス様の Agent (精虫型) が原因と考えられているこの家鶏淋巴腫症のうち、内臓に広範な淋巴球様細胞の浸潤があるものを内臓淋巴腫症または内臓淋巴肉腫と呼んでいるが、これには Osteopetrosis gallinarum (Junghers 及び Laudaaur) が稀に合併することがある。Osteopetrosis の本質的特徴は淋巴球性のものではなく骨膜及び骨髓腔内の増殖性変化によって起された骨過剰形成である。血液像は普通非白血性である。わが国においては石黒 (1952) の Osteopetrosis の報告例がある。

症例：昭和 27 年 7 月長崎県大村地区にて発生横斑ブリマウスロッグ，♀，孵化後 3 年 2 カ月，体重 1300 gr。血液；白血球の増加を認めず。解剖所見；肝，重量 35 g。やや黄褐色でやや貧血性。脾；2 g，外観，正常。腎；異常を認めず。腸間膜及び筋胃表面の發育良好なる脂肪組織上に，灰白色または灰紫色の球状結節数十個。これらは大多数が帽針頭大から小指頭大のもので，クルミ大以上に達するもの 3 個。体壁腹膜にも帽針頭大から豌豆大の結節多数。輸卵管表面には米粒大の結節数個。血性腹水 20 cc。長骨の骨髓；充実性で髓腔消失，皮質は

灰白色に肥厚。骨髓に相当する部分はあめ色を呈し極めて硬い。象牙様。骨のレ線検査 股骨、脛骨（一部を除き）、跗骨、骨盤、胸骨、鎖骨、橈骨、尺骨、肩胛骨、鳥啄骨は高度に化骨し、骨質及び骨髓の区別は全く不可能で、一様な暗い陰影として認めらる。脛骨下部は大理石紋様の陰影を示す。しかるに上膊骨の髓腔は明るい均質な陰影として現われ、骨髓がなく中空に近い像を示している。骨質はやや肥厚。

組織所見：肝；淋巴腫様細胞の浸潤を認めず。肝細胞に彌蔓性に脂肪沈着をみる。腎、脾、肺、心にも淋巴腫様細胞の浸潤なし。胸腺；萎縮性。腹腔腫瘍結節；輸卵管壁の腫瘍結節は腺管形成著しく、異型性を認め腺癌を思わせる所見であるが、小腸漿膜面及び腸間膜、筋胃表面の脂肪組織上の彌蔓性に多発した腫瘍結節は腺管腔の形成は僅少で、淋巴球よりやや大なる明るい円形核の細胞よりなり、原形質は互いに突起で連絡す。微細な嗜銀繊維が一様に細胞の間に入っている。エオジン嗜好白血球出現し、血管の新生著しく、出血、壊死が強い。一部粘液化を示す。骨所見；長骨骨髓特に股骨の骨髓はほとんど消失し極めて微小な間隙を残しその中に骨髓細胞を容れる。血管腔及びハーベル氏管腔を思わせる管腔の周囲にはこれを取り巻き密な太い嗜銀性の繊維の増生を来す。ほとんどこの繊維によって満たされている。その他の部分では骨梁の新生、石灰沈着、高度の繊維化、皮質の肥厚等が認められた。

以上の所見よりして、本例は淋巴腫あるいは淋巴肉腫様の小結節を腹腔内に多数彌蔓性に発生し、血性の腹水を生じた淋巴腫の一型と考えられ、骨髓の消失あるいは狭小、骨梁の新生増殖、高度の繊維化、皮質の肥厚を兆候とする Osteopetrosis の一種を合併した症例と考えられる。本症例には長骨の外形上の変形と肥厚は認められないが、Osteopetrosis には多様の Variation があることを考慮に入れて本例を Osteopetrosis を伴う家鶏淋巴腫症として報告した。

本例の腫瘍結節より作った浮游液及び血液を 5 羽の中雛の胸筋へ注射し移植実験を行ったが結果は陰性に終わった。

66. 犬の臨床上所謂伝染性の外陰部肉腫について（其一）

腫瘍の潰瘍表面の分泌液内細胞所見

渡辺文友、秦 憲治（長崎大学医学部家畜医学研究所）

Study of the Clinically So-called Infectious Venereal Sarcoma of Dogs. I Report. Tumor Cells in the Secretion from the Ulcerous Surface of Venereal Tumors. FUMITOMO WATANABE, KENJI HATA

犬には腫瘍学上特異な性質を有する臨床上所謂伝染性の外陰部肉腫 infectious venereal sarcoma がある。Seligman (1908) の報告以来研究の対照となっているが、その特性として次の点があげられている。1) 比較的大きさの一定した円形核の細胞、あるいは大型の淋巴球 [GANN, Vol. 44, 1953]

様の細胞よりなり、間質は蜂窩状の形態をとりあるいは細網肉腫に類似した構造を示すが、時間的経過によって組織像が変る。2) ミトーゼや出血腫が多く組織的には悪性と見えるが、転移は稀で治癒の傾向が大。3) 治癒したものは長く高度の免疫を保有す。4) 交尾により膣、前庭、陰唇と陰茎との間に臨床上の肉腫の感染を起す。この肉腫が伝染性を有するとすることに対してはワイラスやスピロヘーターが考慮されたが原因体として決定されていない。実験的には生きた細胞でのみ移植可能。

余等は最近長崎県下で8例の犬外陰部肉腫と思われる症例に遭遇し、そのうち2例について観察することができた。

症例	種類	性	年齢	発病期間	部位	外陰部肉腫の大きさ	分泌物	転移	診断
1	雑種 芝犬	♀	6才	1年2カ月	外陰部より下方に及び乳腺迄	8×15×1.5 潰瘍状	黄色膿状	頸部クルミ大	リンパ腫?
2	雑種 芝犬	♀	3才	4カ月	膣壁より右方深部	7×7×4.5 膿瘍潰瘍状	淡桃色 血性	ナシ	リンパ腫?

第1例： 外陰部より下方に及び乳腺に達する手拳大の潰瘍性の腫瘍で表面より膿状分泌物をだす。斃死時には縮少し、表皮が潰瘍上を覆いクルミ大と拇指頭大の2個の潰瘍状の腫瘤となる。出血しやすく硬し。腫瘍の細胞核は大型円形で、色質に乏しく泡沫状で、核小体を1~2個有す。原形質は互いに突起をもって連絡し封入体を認めず。間質は蜂窩状で、ところどころ太い梁状をなし、血管に富む。壊死竈少。白血球の浸潤竈あり。潰瘍底は壊死に陥り、多核白血球、リンパ球の浸潤多し。腫瘍細胞は壊死あるいは膿槽。周囲に結合組織の増殖高度。潰瘍部に近く、多核白血球及び腫瘍細胞がフィブリンを交えて互いに粗に連絡しつつ外方に湧出せる如き所見あり。治癒部においては腫瘍表面を再生上皮が覆いその直下は厚い瘢痕の形成ならびに肉芽組織の増生がみられ、その中に腫瘍組織が孤立しとに残されている。浸潤細胞を伴って間質結合組織は深部へ増生、腫瘍細胞は濃縮するもの多し。頸部の表面潰瘍形成をなすクルミ大の腫瘍も同様の所見を呈し、おそらく犬が自己の外陰部肉腫を咬み遊離した腫瘍細胞を口にて頸部皮下に自家移植したものと想像される。

第2例： 膣壁より潰瘍状クルミ大に隆出し、深部で側方へクルミ大に突出す。赤色の分泌物を出す。表皮の直下は相当広汎な結合組織の増生あり、その中に膿槽した腫瘍細胞がとじこめらる。深部は大型で色質に乏しい円形核の細胞よりなり、原形質は互いに突起で連絡。細網肉腫を思わせる。潰瘍底の所見は第1例とほぼ同様である。太い嚙銀繊維の増生は一般に粗で、ところにより蜂窩状。

腫瘍の潰瘍表面分泌液塗抹所見(ギムザ染色)： 第1例： 大型の円形核で核小体1~2個を有する細胞はなほ大多数。核の偏在、裸核のものまたは原形質の豊富なものあり、膨大し空泡変性に陥れるものをしばしばみる。かかる大型円形核の細胞が数個連絡して群をなすものあり。

ミトーゼ稀ならず。桿菌の感染あり。多核白血球中等量。

第2例：少量の赤血球及び中等量の多核白血球を認む。多核白血球よりも遥かに大きい円形核の細胞相当数。核小体、明瞭ならず。特に原形質の豊富な円形核の細胞をしばしばみる。これら細胞の空泡変性に陥れるものあり、ミトーゼを稀にみる。長いひも状の繊維が網眼状または放線状に細胞の間を走る。短桿菌の感染あり。

結語：2例の犬外陰部肉腫の潰瘍表面の分泌液の塗抹標本において第1例においては核小体を有する大型円形核の細胞を、第2例においては大型円形核で原形質の大なる細胞を認め、かつ2例共に核分裂の像がみられた。一方2例共に、腫瘍の潰瘍表面に同様の細胞が遊離、あるいは粗に連絡しつつ附着しているのをみた。これらの塗抹標本にみられた大型円形核の細胞は組織標本の腫瘍細胞と同じものと考えられる。かかる所見から臨床上所謂外陰部肉腫は、その潰瘍表面より分泌液と共に腫瘍細胞が流出して、交尾の際反対性の性器粘膜に附着し、そこを足場として腫瘍細胞が増殖し肉腫を形成するという可能性が考えられる。いいかえると、腫瘍自身の立場に立って考えれば、腫瘍細胞は液状の腫瘍の形をとって、その中で分裂増殖しつつ交尾という機会をとらえて、他の動物個体に移り、そこに自己と同じ種族を繁殖させていると解釈される。この場合伝染性という表現を自然に行われる腫瘍細胞の移植と説明するよりも、腫瘍という特別な生物が自己の種族の繁栄のためにとって一つの繁殖形式とみなすならば納得がゆくように思える。

67. 膵臓頭部癌と副膵管との関係について (第1報)

横山千里 (名古屋大学病理学教室)

On the Relation between Pancreas-head Cancer and Ductus Pancreaticus Accessorius. (1st Report) CHISATO YOKOYAMA

たまたま総輸胆管原発癌及び膵臓頭部癌の剖検の数例の組織学的検索をなした折、膵臓組織がはなはだしく繊維性となり、ほとんど実質組織を遺残しないまでに萎縮した例症と、その障碍の比較的に少ない場合とがあることに気づき、肉眼的組織学的検査をさらに進め、前者は膵頭部において主膵管及び副膵管の両者が腫瘍により障碍せられてあり、管腔は閉塞せられて膵液の排泄障碍を来していると思われるような場合であり、後者は主膵管の拡張やあるいは壁の肥厚などはあっても、それより上方にある副膵管が比較的健在し、膵臓組織の変化も前者に比すれば軽度であることを知り得た。かかるが故に主膵管と副膵管について詳しく知るの必要を感じ、今回は特にこの両者の解剖学的組織学的検索を試みた。私の用いた材料は本病理学教室において剖検した屍体から年令を問わず無選択に37例を採ったものである。

主膵管すなわち (D. Wirsungianus) が大乳頭で、総輸胆管と合流して開口していることは、すべて認められた事実であるが、副膵管に関しては、その走行、開口の有無などについて種々

異なる意見がある。すなわち Verneil と Bernard は副睪管を一つも見当てていない。Sappey は 17 例剖検中、唯一例のみが十二指腸開口部で閉鎖されていたと述べ、Meckel は成人になるにつれて閉鎖して来るのが規則であることを主張しており、また反対に Hamburger は副睪管は非常に不変的で 50 人以上の人間睪の検索に際して常にそれを実証したとしている。私はまず 37 例の副乳頭を精査して、肉眼的あるいはルーベによって、そこに明らかに副睪管の開口しているもの 29 例、全然開口の認められないもの 1 例、開いているようでもあるが判然と区別し難き例 6 例及び確かに副乳頭の下側部に、粟粒大円形の開口部と思われるものをみるも基底部で膜様に閉鎖しているが如きもの 1 例をみた。そこで副睪管の開口の有無を実証するため組織学的検索を行った。22 例について、副乳頭の開口部を先端にして、横断あるいは縦断にことごとく連続切片をつくり、各種の染色法を施して検査した。副睪管は単層の低い立方体にみえる円柱形細胞で、とり囲まれた腺管で先端は十二指腸粘膜の絨毛の比較的少ない腸隠窩に開き、その経過は、種々曲りくねった像を示し、粘膜下織あるいは筋層を貫き睪組織及び結締織に囲まれあるいは一見、見分け困難なる粘液腺を伴って存在し、末端部は強い結締織に埋められている。一方開口部と思われるところに粘液腺があるのみのもの、また副睪管が萎縮して閉鎖とみなすを適当とするものもみられた。すなわち副乳頭部に開口していると推測し得るもの 17 例、全く閉鎖して認められないもの 5 例、その中に所在不明のもの 2 例があった。次に 10 例について、副睪管の主睪管からの分岐部を見出し、墨汁を副乳頭へ向って注入してみた。1 例は生後 2 カ月のもので、非常に小さい管腔を有しており、明らかに、その走行はみられるが墨汁は注入することができなかったのを除き、全例副乳頭の開口部より、墨汁の湧出するのを認めた。なお、鏡検のため副乳頭切断後の断面に出現せる副睪管に向って墨汁法を施行するに、大部分、すなわち 22 例中 18 例において墨汁の湧出するのをみた。さらに副睪管の走行を剝離法により、つぶさに辿ってゆくと 12 例中大部分は主睪管の大乳頭への開口部より 3~4 cm の所より分岐して、多くの樹枝状の枝をうけつつ副乳頭に至っている。その分岐部は主睪管とほとんど同じ位の太さの管腔を示して、漸次細くなるもの、あるいは分岐部より開口部まで同様の細い管腔で、その途中が幾分広くなっているものもみうけられた。次に十二指腸面において副乳頭の有無について検するに、形態及び位置の差こそあれ、37 例全部に認められた。すなわち副乳頭の發育著しく乳頭状に突出しているもの、大乳頭と同様に大なる粘膜縦皺襞として隆起を形成するもの、乳嘴状に小突起をなせるもの、あるいは十二指腸粘膜襞の中に隠れてほとんど認められない程度のもので、その中央に副睪管の開口があつて、明らかに墨汁の湧出をみるものを認めた。それらの位置は大乳頭を基準として、その斜上方、上方あるいは稀に真横に 0.5 cm から 3.5 cm の間に存在し、1.5 cm~2.0 cm 斜上方にみられることが多い。

以上の結果をまとめてみれば

	副脾管の開口している場合	副脾管の閉鎖している場合
墨汁法による場合	副乳頭尖端開口より湧出する 9例 副乳頭切断後の断面へ湧出する 18例	1例 (非常に小さいため)
内眼的 (ルーペ) による場合	29例	7例 (その中 1 例は完全に認められないが、他は開口しているようで判然と定め難い。)
顕微鏡的検索の場合	粘液腺と共に 19例	3例 (2 例は不明瞭)

かくの如く副脾管は大多数は副乳頭に開口しているが、上記した走行によって明らかなるように、副乳頭尖端部は狭小であるが、隔るに従って幅が広がっているのが多いから、脾液は正常の場合では多くは副乳頭開口部より却って主脾管の方へ流れて大乳頭へ排出されているが多いのではないかと思われ、主脾管の障害のある時、この役割は非常に重大となり、副乳頭より排泄されると考える。この推察に基き、また前述の脾臓頭部癌の場合の脾組織の障害と副脾管との関係を裏づけるため、今後実験的研究を行い、主脾管を結紮した場合及び副脾管をも同時に結紮した場合等を分ちて、脾組織の状態を比較検討して副脾管の役割について研究しなければならない。なお副乳頭の実存も副脾管についても検索例数が僅少にして、正確なる百分率的関係を計算することは危険であるので、その検査をさらに拡大しなければならない。また副脾管の開口及び副乳頭の状態と性的及び年令的關係及び副脾管の閉鎖と死因をなせる疾病との關係等についても検討を要する。

68. 独特な轉移病巣形成が示唆する腫瘍学上の若干の問題

所 安夫, 浜中徹太郎, 野村大樹, 豊田理子 (東京医科大学病理学教室)

Some Oncologic Problems suggested by the Peculiar Metastasizing Forms of Malignant Tumors. YASUO TOKORO, TETUTARO HAMANAKA, DAIJYU NOMURA, SATOKO TOYODA

臨床的に原発病巣がほとんど全く問題とならずにやむなくみすごされ、しかも一定のある臓器または組織に嚴重に眼局して(あるいはしばしばそれを唯一の好発嗜好場所として選んで)孤在性に、しかして大規模にないしは奇妙な形態の下に惹起された転移病巣が、終始臨床歴を支配したというそのような興味ある剖検例を、われわれはここで主現象像に則していくつかの方向にまとめ、これに基いて腫瘍学上の若干の問題就中転移の性格に言及し、いささか考按してみたいと思う。

初めにその意図を約言するならば、かかる具体所見は、(1) かの *Bienengräber* 等のとなえる転移の *Geschwulstallergeose* 的解釈に如何様にくみ入れられるか。(2) 腫瘍の拡大増殖によって選択される増殖環境は *A priori* のものであるか。(3) 腫瘍組織自体の間葉刺戟能力が確かに異物的中毒的に生起するという証拠があるか。(4) 腫瘍における *Induktion* の性質は何か。等の疑義をいくばくか解明せんとするために材料として利用されたことになる。以

下まとめられた方向に従って順次簡単に例症を摘録する。

I 癌転移性巨大肝 (Krebsmetastatische Riesenleber, Gigantic liver due to solitary metastasis of cancer)

第1例は58歳の男、原発病巣は極めて遠慮しがちに小規模の胃癌で非潰瘍性、特に胃外面に拡がった幽門部腺癌。転移は緒方淋巴腺を除き肝のみ。しかも肝は唯一の臓器転移巣といって過言でなく重量3900g、ほとんど健康肝組織は300gとは残っていない。臨床診断は無論肝癌である。肝内癌組織というより癌中の肝組織といたい。第2例は50歳の女、原発病巣は直腸の潰瘍性腺癌、転移は独専性に肝を侵し、肝は3300gに腫大し、ほとんど癌組織のみからなっている。他臓器への散布はこれの場合考慮の外においてもよい。臨床診断は肝癌。第3例は64歳の男、原発部位は胃、癌は肝を専一的に侵し、肝は4900gの巨大なるものに腫大し洵に目ざましい。健康肝は空々たるもので、癌組織が肝の外形をまねたとさえ表現したくなる。臨床診断は同じく肝臓癌。以上いずれも同じ傾向をもち、癌は例外なく肝に半ば専一的に終始局在する。壊死はそれ程広汎とはらず、組織像は原発巣とたいして異ならない。肝と外界との連絡路が初期に急速に遮断されたという証明は今下せない。所はこのようなものの姿を印象づけるために便宜上標題のようによんでみたに過ぎない。

II 腫瘍性肝壊死ないし腫瘍性肝硬化(変)症 (Krebsbedingte Lebernekrose, Krebsbedingte Leberinduration od. Lebercirrhose)

一言でいえば、これは転移癌によるいわば subakute gelbe Leberatrophie ないし初期の Lebercirrhose という意味である。患者は54歳の男性、臨床診断は肝梅毒か？ 原発巣は手掌大の浅い潰瘍性胃癌(小細胞性瀰漫性型)。転移は充実した結節を作らずしばしば広汎に臓器を侵し、特に肝の所見が固有である。肝は1400g、肉眼的には瀰漫性間質性肝炎、ないし一種の亜急性肝萎縮を思わせ到底癌とは思えない。組織学的には、肝細胞はほとんど消失し、残存せるものも全て脂肪化または壊死に陥る。肝組織の主体は瀰漫性に増殖した癌細胞と豊富な水腫性の細胞に乏しい結合織からなる。この特徴ある水腫性結合織は肝細胞の構造を全く失われしめこれを肝とみなすのに骨が折れる。既存の肝間質の名残りではなく腫瘍細胞による複雑な意味での新生産物である。換言すれば腫瘍に基く高度広汎な Reticuloplastic な基質増加とみられ、それは当然肝硬化を招来している。肝細胞から眺むれば進行性瀰漫性萎縮ならびに壊死であらう。

III 原発性骨腫瘍を臨床的ならびに組織学的に疑わしめた潜伏性腎癌の骨周辺転移

本例は思わぬ盲点をつかれて徹頭徹尾迷った興味ある例で、言われてみれば龍頭蛇尾にすぎないが泰山鳴動鼠一匹としてすまされない。患者は57歳の男性、臨床診断は左胫骨上端肉腫、臨床所見は終始この骨端部の破壊性の大きな腫瘍を廻って展開し、レ線像はあまりにも定型的なるためもちろん如何にしても原発巣は見極めがたかった。発病前4カ月に外部に外傷をうけ

ている。発病後6カ月で切断施行、9カ月経って右季肋下に腫瘍を疑い、これは肝転移と考えられ、続いて翌月進行性麻痺の症状現われこれは脳転移とみなされた。死亡前切断端に腫瘍の再発ありまた腹部皮下に転移を認める。ところが剖検の結果豈に図んや原発巣は右腎の病腫で、肝転移と思った9カ月後の腫脹が実は原発癌の最初の兆候を意味したことになる。右腎が肝にかくれて *Stumm* に経過することのよき証左といえる。問題となるのはその組織像であった。骨部腫瘍は一見肉腫の様相を帯び、透明淡彩の上皮様細胞の網様連絡や abortiv な帯状配列もなくもないが、しばしば広汎に線維芽細胞や組織球性細胞の増殖の中にそれ等と極めて密な相互関係を保って包埋てんらくされている。脂肪は常に上皮様細胞にみられるとは限らず、増殖した間葉細胞にも少なくない。骨部における環境の司配下、腫瘍細胞の強烈な *Mesenchymreizung* または *Verjungung* は注目に値し、環境を異にした腎や脳では全くそれが欠如する。両副腎に小結節状の同性格の癌を認めるが、腎癌を *Hypernephroid* というも本来のそれというのもこの際意味は少ない。

考按： 叙上の例症を代表させて3方向を今とりあげたが考按をかいつまんで以下に述べる。

(1) 物理的機械的な作用因子を個々の転移型式を土台に考慮した結果充分なる転移の説明が不可能なりしたため、*Bienengräber* は *Borst* 以来の解釈を新たに粧って、免疫生物学的事象として転移を説明し、特異なまたは細胞破壊性抗体の欠如が間葉に *metastaseogene Proliferation* を招来し転移形成が惹起されるとみなし、転移を含む腫瘍症は *Geschwulstallergeose* なりと考えたが、余等は意図に従った材料の検索から、この説に対し半ば肯定的、半ば否定的の見解をとらざるを得なかった。(2) 従来の *Filter* 説も無下に却下されない。*Eisenberger*, *Schinz* 等は全て *Haemodynamic* に考えている。(3) 転移による環境の選択は、決して *A posteriori* にのみ解し得ぬ微妙な点を含む。(4) 悪性腫瘍の *Mesenchymreizung* とりわけ、*Retikuloplastische Grundsubstanzzunahme* は注目に値し、転移が炎症性肉芽と *analog* に考えられる *Bienengräber* の基本見解は決して誤りではない。腫瘍細胞は異物性中毒性炎の起因子とみななければならぬ。(5) *Mesenchym* の *Induktion* はむしろ恒常所見である。

69. 悪性腫瘍の淋巴腺轉移について (第一報)

伊藤副郎 (名古屋大学病理学教室)

On the Lymphnode Metastasis of Malignant Tumors. (Report I)

SHIRO ITO

悪性腫瘍細胞の転移問題については、すでに古くから調査されているが、その最初期像及びそれから細胞の増殖する条件に関しては未だ明らかにされていない点が多々ある。すでに血行及び播種様転移に関しては私共の教室において検索した成績があるが、淋巴腺においてもこれ

と同じような条件において増殖するのであるかどうかは判明していない。

私は外科手術によって得た癌腫の原発巣とそれに所属するリンパ腺を組織学的に検索した。ただし調査の性質上特にリンパ腺転移高度のものは除外した。症例は胃癌 14 例、乳癌 6 例、子宮頸部癌 1 例で各例のリンパ腺 47 個にして、これらをすべて連続切片となしヘマトキシリン、エオジン染色、ワンギーソン氏染色、格子状繊維染色、アザン染色及び纖維素染色等を施し可及的詳細なる組織学検索を施した。

I) 転移を認めないリンパ腺。全然健全と認むべきものは除外した。数個のリンパ腺においては詳細に検索せるも癌細胞は認められないが正常のリンパ腺の構造は幾分失われ、リンパ洞は中等度に拡張し、リンパ洞内には網状繊維細胞の増生をみるが特にリンパの鬱滞はない。あるリンパ腺にあっては結締組織の増生をみるものもある。これらの変化は原発巣による刺激に対するリンパ腺の一つの防禦機転の現れとも思われる。胃癌の 1 例においてはリンパ腺の大半は血液で満たされ、リンパ洞は著明に拡張していた。しかも新鮮な出血である。

II) 転移の初期像を有するリンパ腺。リンパ洞内の所見により二種に区分する。

a) リンパ洞内に細胞成分の少ない場合。リンパ洞は辺縁洞、髄間洞の別なく著明に拡張し、拡張リンパ洞には網状繊維細胞、その他の細胞成分の増生は認められないがリンパの鬱滞、洞内皮の腫大及び出血を認める。リンパ洞中に認められる癌細胞は一部変性壊死に陥り、その周囲には膠原繊維の増生があり、壊死に陥れる癌細胞中あるいは他の場所から癌細胞は腺様構造を作り、または集団をなして浸潤状に増殖せんとする傾向を示している。胃癌の 1 例においてはリンパ洞壁に接して膠原繊維の著明な増生を認める。この例においては転移癌細胞の壊死がことに著明である。また胃癌の 1 例においてはわずかに集団をなしてリンパ洞中に存在せる癌細胞の周囲に網状繊維が球状に増生してリンパ洞は栓塞されている。他部の拡張リンパ洞内のリンパの鬱滞はことに強い。

以上のようなリンパ洞の拡張、リンパの鬱滞、膠原繊維の増生は転移を認めないリンパ腺においては認められない所見である。かかる所見を認める場合は多少にかかわらず癌細胞の存在を認める。これは換言すれば癌細胞がリンパ腺中に侵入して初めて現われる変化と思われる。しかも癌細胞のかなり強い壊死、一部には癌細胞の増殖像を認める点よりすると、正常のリンパ腺は特異的あるいは非特異的な防禦機転により容易には癌細胞の増生を許さないが一度リンパ洞拡張、リンパの鬱滞を来し組織の整調が乱されるとリンパ腺の機能は低下して容易に癌細胞の増殖が許されるようになる。

b) リンパ洞内に細胞成分の多い場合。胃癌、乳癌の各 1 例においてはリンパ洞は中等度に拡張しリンパ洞内に網状繊維細胞の増生著明、標本によっては結締組織の増生も認めるがリンパの鬱滞、膠原繊維の増生は認められない。I) におけると同様の所見を呈し転移癌細胞の変性像はほとんど認められない。胃癌の 1 例においてはリンパ洞に網状繊維細胞の著明な増生を示す像の外に、比

較的小範囲ではあるが拡張せる淋巴洞内に細胞成分少なく、淋巴の鬱滞があり、転移癌細胞は一部変性壊死せる像を認める。

かくの如く拡張淋巴洞内の網状組織細胞の増生は転移癌細胞に特有なものではなく、転移を構成する以前にすでに形成されるものであり、かつ淋巴腺の防禦反応として現われる変化ではあるが、それが高度になると組織の整調を乱し癌細胞の侵入を容易ならしめるように思われる。

Ⅱ) 淋巴腺内における転移腫瘍が原発巣における組織所見とかなり隔っているものを約半数に認める。原発巣が硬性癌である場合には転移淋巴腺には結締組織の増生のあることが多い。

以上を総括すると： 1) 淋巴腺が正常構造を保っている間は癌細胞の到来があっても淋巴腺の特異的、非特異的防禦反応によって容易に転移巣の形成は認められないが、正常構造を失い組織の整調が乱れた場合においては、そこに到来した癌細胞の増殖が許される。

2) 所属淋巴腺における細胞成分の少ない著明な淋巴洞の拡張、淋巴の鬱滞、膠原繊維の増生等は癌細胞の侵入した以後に現われる変化であろう。

3) 所属淋巴腺において拡張淋巴洞内の網状組織細胞の増生があっても、必ずしも転移を認めない。すなわちこれらは癌細胞侵入前の変化であり、淋巴腺の防禦反応の現われではあるが、該変化がある程度高度になると組織の整調は乱れて終に癌細胞の増生を容易ならしめる。

4) 淋巴腺内への転移腫瘍の組織構造は必ずしも原発巣における腫瘍の組織構造と一致するものではない。

70. 同一癌腫例における手術時より剖検時に至る組織像の推移

遠城寺宗知 (九州大学病理学教室)

Changes in Histological Characters of Cancer during its Growth as Observed in One and the Same Cases. MUNETOMO ENJOJI

癌腫の發育狀況が終始同一ではなく、しばしば消長を示すことは、さきに当教室で、癌腫の手術別出例と所謂腫瘍死をとげた剖検例とを各別個に比較し、その組織像を分析することにより明らかにされているが、私は今回同一一例において、その手術時と術後再発死亡(剖検)時における組織像を比較観察し、その間の推移について検討した。

第1例(胃癌、術後5カ月で再発死亡——以下の例では手術別出より死亡までの月数のみを示す) 手術切除標本では、癌実質は胞巣形成の傾向の少ないびまん型癌で、腫瘍表層の一部でわずかに腺構形成を認め、また粘液化も起っている。間質結合組織は癌塊中心部では中等度に増殖するが、辺縁の發育先端部ではほとんどこれを欠き、びまん型癌細胞が間質の新生を伴うことなく、組織隙に浸潤し(今井・松本の進行型 P II~III 度)、一方癌塊周辺部の胃壁粘膜筋層の線に沿い、癌細胞が粗大リンパ管内を満たして増殖しつつある像(今井・松本のリンパ管内蔓延型 L III 度)が認められる。剖検標本では、残胃及び各転移臓器にみられるびまん型癌 [GANN, Vol. 44, 1953]

細胞は間質結合組織の新生を伴うことなく、組織隙を浸潤性に増殖する程度が大なる一方、リンパ管内蔓延像も手術時に比しはるかに高度かつ広範囲に認められ、それらは PIV~V, LV~VI の程度に当る。

第2例 (結腸癌, 1年4カ月) 手術時には癌実質の大部分は円柱上皮性腺癌の像を呈し、極めて一部に中実型ないしびまん型癌細胞の芽出がみられる。剖検時には定型的腺癌の部に比し、びまん型癌の部が著しく多く、しかも間質結合組織の増殖は癌塊辺縁部にはほとんどみられず、諸所にリンパ管内蔓延の兆を示す。

第3例 (乳癌, 9カ月) 手術時、癌実質は大小網状ないし索状をなした小あるいは中等大胞巣を形成するが、癌塊辺縁部では胞巣は特に小となり、一部はびまん性に拡がる。剖検時には随所にびまん型癌細胞の拡がりを認めるようになり、一部では小胞巣を形成するものもあるが、中等大以上の胞巣はほとんど認められない。間質結合組織は両者の場合とも発育先端部ではほとんど増殖していない。

第4例 (乳癌, 3年2カ月) 左右乳房に腫瘍があり、手術時、右乳房のものは中等大単純性胞巣を形成し、左乳房のものでは不規則小胞巣が網状に連なっている部が多く、間質結合組織の増殖は共に中等度である。剖検時には不規則小胞巣型あるいはびまん型癌細胞が、間質結合組織をほとんど伴うことなく、各組織を浸潤性に発育する像が大部分を占めるに至り、かつ各所に粗大リンパ管内を満たして蔓延している。

第5例 (喉頭癌, 1年) 手術時にはやや大なる角化性または非角化性扁平上皮癌胞巣の諸所において、比較的小範囲に、小胞巣が簇出しているが、剖検時には簇出性小胞巣の数が大となっている。間質結合組織は両者の場合とも比較的多い。

第6例 (喉頭癌, 10カ月) 前例とほぼ同様で、簇出せる小胞巣が剖検時に数を増している。

第5, 6例はいわゆる腫瘍死を遂げたものではなく、他の合併症により死亡したもので、他の例と異なり、癌組織が間質の新生を伴うことなく増殖する像(無反態性シェーブの像)の著明なものは認められない。

第7例 (子宮癌, 9カ月) 手術時には中等大扁平上皮癌胞巣を基幹とし、その諸所に間質結合組織を伴わない小胞巣の簇出がみられる。剖検時には中等大胞巣はほとんどみられず、随所に簇出性小胞巣を認め、しばしば間質の新生を伴わない癌細胞のびまん性芽出をもみる。

以上の所見より7例とも、手術時すでに多少とも癌腫発育急進(シェーブ)の状態にあったことが推定され、これがため第4例を除き、比較的短期間に再発、死亡したことが肯ける。しかし、これを剖検時の所見と比較するとき、シェーブ像の拡りにいずれもかなりの差があり、しかも腫瘍死の時期にはシェーブの組織像が多少とも増強方向へ推移しているのが認められる。この所見は、腫瘍死の時期には癌発育シェーブが顕著になるとした今井・松本、田中らの推定を支持すべき一拠たり得ると思う。しかし、癌腫の発育といえども常に増悪の一途をたどる

ものでなく、従って手術時より剖検時に至る組織像の推移も決して常に私の例のように単純とは限らない訳であって、更に充分なる例数を加えて検索の要あることはもちろんである。

(文部省科学研究費による)

71. 口腔癌の臨床病理学的研究 (第2報) 口腔癌の病理

組織学的観察 石川梧郎, 島田義弘, 大谷隆俊

Clinico-pathological Study of the Oral Cancer (2nd Report).

Histopathological Observations on the Oral Cancer.

GORO ISHIKAWA, YOSHIHIRO SHIMADA, TAKATOSHI OOTANI

(Pathological and Surgical Departments, Tokyo Medical and Dental University)

The so-called squamous-cell cancer is the most common intraoral carcinoma because oral cavity is lined throughout by a mucous membrane with stratified squamous epithelium. However the structure of the squamous epithelium varies in different areas of the oral cavity. Normal epithelium of the gingiva or hard palate is hornified on its surface and sometimes contains a granular layer, whereas, in other regions the mucosa are characterized by a relatively thin, nonhornified epithelium. There may therefore be some differences in histological characteristics according to the developing sites of cancer, even if it is cancer of the same squamous-cell type. Moreover, the salivary glands are present in the submucosa of oral cavity except some portion and cancer may develop from these tissues. Further, cancer may arise from the epithelial component of the toothgerm and embryonal carcinoma have been described in the literature. When a cancer of the maxillary sinus infiltrates the jaw bone, it is often difficult to ascertain its origin.

In this paper 231 cases of oral cancer including 17 autopsy cases were histologically studied and summarized with special reference to the above mentioned points. Frequency of the oral cancer by classification of its location and histological types is illustrated in the following table. Although many classification and nomenclature of the cancer were given, the cancers in our series were classified according to Oota. The term "squamous cell cancer" included a growth arising from so extensive a range of epithelium that he used the term "carcinoma stratum" from a purely morphological viewpoint. The term "stratum" means the polarity in cancer cells.

As shown in the table, most of the oral cancers, especially of the tongue, cheek and lips, are stratum fusopolygonocellulare. As with salivary epithelioma and adenoma, the epithelioma malignum and adenocarcinomas occur usually in the palate and floor of mouth. Carcinoma simplex also occurs most frequently in the upper jaw and floor of mouth. This may be due to the fact that the cancer related with salivary glands sometimes showed a simplex type. In such cancers the parenchyma was solid, which was in general composed of roundish

Carcinoma stratum fusopolygono- cellulare	para- kera- tosum	Upperjaw	Dowerjaw	Tongue	Floor Mouth	Cheek	Lip	Total
		68 (77.2%) (5.0%)	41 (28.5%) (69.5%)	18 (12.5%) (81.8%)	6 (4.2%) (54.5%)	7 (4.9%) (87.5%)	4 (2.8%) (80.0%)	144 (100%) (62.3%)
Carcinoma stratum nondifferentiatum	non- kera- tosum	16 (69.6%) (12.7%)	4 (17.4%) (6.8%)	3 (13.0%) (13.6%)	0	0	0	23 (100%) (10.0%)
		20 (71.4%) (15.9%)	6 (21.4%) (10.2%)	1 (3.6%) (4.5%)	0	1 (3.6%) (12.5%)	0	28 (100%) (12.1%)
Carcinoma simplex		10 (58.9%) (7.9%)	4 (23.5%) (6.8%)	0	3 (17.6%) (27.3%)	0	0	17 (100%) (7.4%)
		5 (62.5%) (4.0%)	1 (12.5%) (1.7%)	0	2 (25.0%) (18.2%)	0	0	8 (100%) (3.5%)
Epithelioma malignum and Adenocarcinoma		7 (63.6%) (5.6%)	3 (27.3%) (5.1%)	0	0	0	1 (9.1%) (20.0%)	11 (100%) (4.8%)
		126 (54.5%) (100%)	59 (25.5%) (100%)	22 (9.5%) (100%)	11 (4.8%) (100%)	8 (3.5%) (100%)	5 (2.2%) (100%)	231 (100%) (100%)

cells with rather dark stained cytoplasm and small, dark stained roundish nuclei, and the tumor cells showed relatively low-grade atypism. Mucicarmine positive materials were sometimes found in the parenchyma. However, distinct signet-ring-cell was obscure.

Both cancers of the cheek and lip are epidermoid character of the same type, as its lining epithelium has analogous structures. Namely, a parakeratosis of the cancer was not of so high degree and keratohyaline granules were rarely found. Especially in the cancer of buccal mucosa it is almost free from granules. While

the cancer of buccal mucosa shows a moderately high degree of cellular atypism, it is relatively lower malignant than that of the lips. Cancers of the buccal mucosa and lips studied in our series are few in number, and it is due to the fact that cancer of this region is relatively rare in our country. It shows a sharp contrast to that in Europe where cancer of this portion is seen more frequently, especially in the lips. Also the carcinoma stratum fusopolygonocellulare in floor of the mouth showed similar histological pictures with those of lips and cheek. Carcinoma of the tongue showed higher degree of parakeratosis than those of any other regions and showed moderate cellular malignancy. No definite difference could be found between the histology of carcinoma stratum fusopolygonocellulare of both upper and lower alveolus and of hard palate. Among cancer of the upper jaw, carcinoma stratum fusopolygonocellulare suspected to have developed from the maxillary sinus showed relatively low-grade parakeratosis but with moderate cellular malignancy. Plentiful prickly cells were presented in each 3 cases of the upper and lower jaws and in 1 case of the tongue.

Zwingli classified the squamous-cell cancer of oral cavity and upper respiratory tract into epidermoid, mucodermoid, mixed and intermediary types. According to his study the epidermoid type had taken about half the number in every portion, whereas mixed type was seen somewhat more frequently in the palate than in other portions. It seems that there may be some differences in histology, especially of cancer of the buccal mucosa, between the findings of his study and ours.

Though the pleomorphy in cancer may give questionable matters concerning carcinoma mixtum, there are mixed types of carcinoma stratum combined with another type in upper jaw and carcinoma stratum combined with ameloblastoma in lower jaw.

As a specific case of cancer, one with marked cystic formation in the parenchyma was presented, which had arisen probably from radicular cyst. No distinct melanocarcinoma was observed.

72. 最近2年間に得た白血病人における血液細胞測定値について

岡野錦彌, 吉長正文, 土井甲子郎, 永井清和, 高橋寿一, 真部 宗

(大阪大学第二病理学教室)

Micrometric Researches of Blood Cells in Tissue Slides from the Autopsied
Leukemic Cases. KINYA OKANO, MASAFUMI YOSHINAGA,
KOSHIRO DOI, KIYOKAZU NAGAI, TOSHIKAZU
TAKAHASHI, HAJIME MANABE

血液細胞の計測に関する業績としては, Blitstein & Van den Berghe, Thorell, Kristenson 及び Tivey 等のものがあげられ, それぞれ正常並びに白血病例の塗抹, 新鮮標本の直径,

細胞容積等を対象としている。われわれは近年増加の傾向があると思える白血病のわが教室における最近二年間の剖検8例を撰び、その組織切片の一定拡大写真を主とし他にマイクロメーターによる肉眼測定法を併用して、細胞測定を行い、更に臨床塗抹血液標本の計測値と比較し、一定の所見を得たのでこれを報告する。

臨床事項並に血液像

	解剖番号	年齢	性	病状発現	治 療 法	死 亡	病期間 (月・日)
淋 巴 性	140	42	♀	27.10. 中旬	ナイトロミン	28. 1.21	3.10
淋 巴 芽 性	114	3.9	♀	27. 1	頸部X線深部治療	27. 5.13	4.10
淋 巴 肉 腫 症	135	68	♂	27. 1. 中旬	X線深部治療	27.12.10	11.
急性骨髓性無白血球性	116	8.7	♂	26.12. 中旬	輸血	27. 5.22	5.10
急性骨髓芽性	61	39	♂	25. 8.	輸血 ウレタン	26. 6. 3	10.
前 骨 髄 性	123	47	♀	27. 7. 中旬		27. 8.21	1.
亜急性骨髓性	126	16	♂	27. 5. 初	ウレタン, ナイトロミン	27.10. 9	5.
単 球 性	96	31	♀	26. 9. 上旬	輸血 V.B ₁₂ 深部治療 ウレタン	27. 1. 4	4.

解剖 番号	検査年月日	白血球数	骨 髄 芽 細胞	前 骨 髄 細胞	骨 髄 細胞	後 骨 髄 細胞	中性 桿 状	嗜好 分 葉	淋 巴 芽 細胞	淋 巴 球	単 球 芽 細胞	単 球	エ オ ジ ン 嗜 好	塩 基 嗜 好	形 質 細胞	そ の 他
140	27.12.17 28. 1.19	300,000 8,100			0.2 0 0 1.5	0.6 1.8 18.0 5.5	3.4 49.6 1.5 55.0					0 0 1.0 0	0 0 2.0 2.0	0.2 2.0	幼若淋巴球 44.4 13.5	
114	27. 4.30 27. 5.10	41,900 9,500			0 0 0 0	0.8 0.8 1.2 1.0	7.4 45.6 20.4 50.8					0.2 0 0 0	0 0 0 0	0.4 1.4		
135	27. 7.24	3,300					42					7 4				
116	27. 1.21 27. 5.21	3,900 3,200	14.0 46.75	0 0	0.25 0.5 1.75 2.25	2.0 4.5 2.25 2.5	77.0 41.25					0		0.25 0.25	巨大細胞 1.5 3.0	
61	26. 4.10 26. 5.28	65,800 34,900	98.5	0.5	0.5	0.5 0		0.5			0 0	0 0	0 0			
126	27. 8.22 27.11.26	9,100 52,000	81.0 16.5	4.5 4.5		2.0 2.0 0.5	7.0 34.5									バクテリウム芽 8.0 33.0
96	26.10.12 27. 1. 3	1,500 148,000		0 0 2.0 1.0	1.0 0.5	10.0 29.5 5.5 0.5	41.0 0	5.0 17.0	10.5 32.5	3.0 0	0 0	0 0	0 0			前 単 球 30.0

結 果

	組 織 標 本	平 均 μ	標準偏差 μ	塗抹標本	平 均 μ	標準偏差 μ
114	肝、類 洞 淋 巴 腺	6.0 5.8 4.6	1.21 1.50 0.60	骨 髓 末 梢	13.7 13.0	1.30 1.40
135	肝、類 洞 淋 巴 腺	5.7 6.2	0.69 1.17			
61	肝、類 洞 骨 髓	6.7 6.1	1.00 1.11	骨 髓 末 梢	13.6 13.1	1.62 1.34
123	肝、類 洞 骨 髓	6.6 7.2	1.02 1.05			
126	肝、類 洞 脾 淋 巴 腺	6.0 6.3 6.3	0.83 1.03 0.99			

考察並びに結論： 1. 1例の典型的な淋巴性白血病の白血病細胞直径は $4.2\mu\sim 4.9\mu$ で、その標準偏差は各臓器とも極めて小さく ($0.48\mu\sim 0.84\mu$)、すなわち大きさ並びに異型が最も少なかったことを示し、分布は臓器によっては Poisson 曲線様のものもあった。次いで淋巴芽細胞白血病、淋巴肉腫症の各1例ともその浸潤細胞は上記記明瞭ではないが、ほぼ同様の傾向が認められた。

2. 1例の急性骨髓性無白血病性白血病で細胞の極めて幼若かつ巨大なものがあり、末梢血には少数にもかかわらず、肝類洞内、その他の末梢毛細管にほとんど血栓の如く充満していた症例の測定値では、最大直径が塗抹標本で 25μ 、組織標本では 13μ であり、標準偏差も塗抹標本では $2.6\mu\sim 2.2\mu$ 、組織標本では $1.1\mu\sim 1.5\mu$ で、いずれも直径並びに異型が極めて大であったことを示し、これが肝の類洞その他の毛細血管の最小直径を遙かに超えて栓塞していたものと思われ、この場合の無白血病症を起した重要原因と考えている。その他の骨髓性白血病ではおおむね両者の中間型を示している。

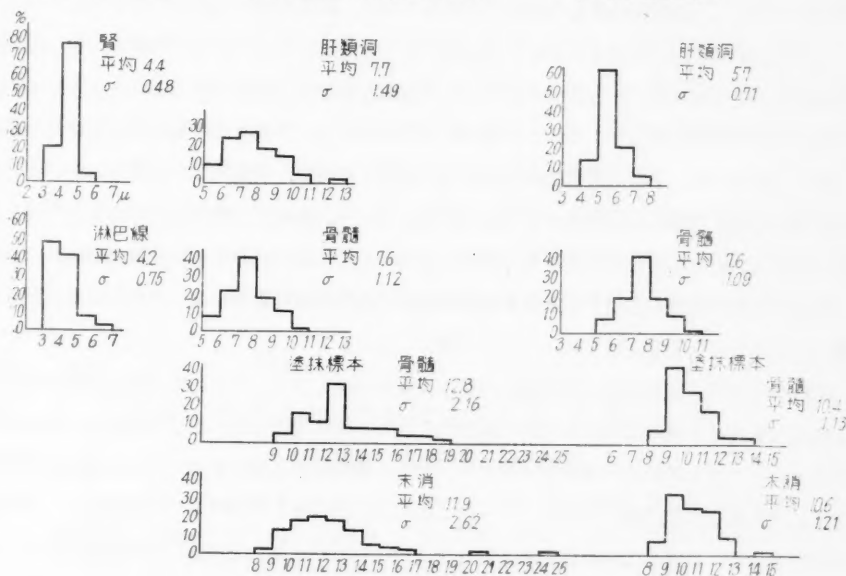
3. 単球性白血病の1例では組織標本における白血病細胞の直径は $5.2\mu\sim 7.6\mu$ で標準偏差 $0.72\mu\sim 1.09\mu$ で比較的異型が少なかったことを示した。

4. 以上組織標本は 10%フォルマリンほぼ2週間固定後作製したもので、測定値に及ぼす種々の影響が想像されるが、これは予想外に少なく例えば赤血球の整った形をなすものではほとんどいずれも直径 4μ であり、塗抹標本の約 $1/2$ であったことが、その他の場合の血球の直径比較にもあてはまり、ことに細胞の異型度を数値的に示すことに標準偏差を用いることにより、その応用の充分可能であることが判った。

140 淋巴性白血病

116 急性骨髓性無白血病性白血病

96 単球性白血病



IV. 症例報告 Case Reports

73. 原発性肺臓癌の1剖検例 安藤哲二 (千葉大学医学部病理学教室)

An Autopsy Case of Primary Lung Cancer.

TETSUJI ANDO

臨床的事項。62歳。男子。遺伝的關係。妹が子宮癌で死亡す。既往症に特記す可きもの無し。現症経過は約4ヶ月で劇的な咳嗽、多量の粘液膿性の喀痰、39度に及ぶ弛張熱及び瘦削を主訴とし本学外科に入院す。理学的所見。右胸下部は濁音を呈し呼吸音微弱で多数の小湿性囉音を聴取す。喀痰中結核菌は陰性、血液は軽度の貧血を示す。死亡半月前右胸壁の後側部に硬い拇指頭大の腫瘤を認め、この部を穿刺し検鏡した結果、異型性の強い腫瘍細胞を認め肺臓癌と診断された。

病理解剖所見。両側肋膜腔は全面にわたり線維性に癒着しことに両肺炎部に軽度の肺膨形成を見る。右肺下葉の外側肺底部に鶏卵大の硬い癌原発巣を認む。断面は石盤様灰白色で中央に壊死性空洞あり、周囲肺組織との境界は不明瞭である。隣接胸壁部と癌性に癒着し此所に鶏卵大の腫瘤を形成し内に埋没せる第9肋骨に骨破壊性癌浸潤を見る。また横隔膜及び右上腹部後腹膜腔に連続性に浸潤し肝右葉に手拳大の転移結節を形成す。右肺門部には融合せる鶏卵大腫様灰白色の淋巴腺転移あり。これより癌組織は気管支に沿ひ肺臓内に浸潤し上葉気管支の軽度の癌性狭窄及び中、下葉気管支起始部の高度の破壊を來たし、周囲にこれと交通しかつ黄灰白色の濃厚な膿汁を容れた胡桃大の不規則な膿瘍を形成す。膿瘍内を梁状に走る肺動脈分枝は内腔が完全に閉鎖したために右下葉の上下外側部に超鳩卵大の出血性梗塞を見る。更に癌組織は食道前壁及び心嚢に浸潤し右肺静脈及び上空静脈基部の癌性狭窄をきたせり。その外両側肺炎部の囊状肺気腫を伴う萎縮硬結と両肺の高度の鬱血を認む。

組織学的所見。原発巣及び淋巴腺転移巣は腺癌の像を示す。すなわち一部は典型的な扁平上皮癌で充塞せる癌巣は主に多角形の棘細胞よりなり核は胞状で明に核小体を認む。中心にはケラトヒyalin顆粒及び癌真珠形成あり。大なる癌巣の中心部は壊死に陥り中等度の石灰沈着並に多形核白血球浸潤をきたせり。一部には互いに結合せる大小の索状の癌巣あり。癌細胞は不正多角形、紡錘形で原形質稍塩基性を帯び核は楕円形過染色で多数の核分裂像を見る。この癌巣は更に間質結締織内に鬆粗に散在しかつ少数の癌細胞よりなる細長い小癌巣に移行し、終に胞巣構造を失ひ彌蔓性に浸潤せる癌細胞は間質の格子状線維、膠原線維と密に混在し肉腫様癌腫の像を示せり。この部の癌細胞は大小不同紡錘形で一般に大形のもの多く内に大小不同で形の不規則な過染色性の核を有した多数の多核巨核癌細胞を見る。

一部は乳嘴状腺癌の像を呈し 1~2 層の円柱状假子状の異型性の強い癌細胞が不規則な腺様の管腔を囲み乳嘴状に増殖す。少数の癌細胞の表面には棍棒状の小突起あり。原形質中に多数の硝子様小滴及び空胞形成を認めるが粘液を証明せず。管腔内の所々に顆粒状頽敗物を容れる。この腺癌部と扁平上皮癌部との間に種々の移行像あり。管腔を囲む一部の癌細胞が多層性となり周囲の充実せる癌巢に漸次移行し、あるいは管腔内に息肉状に増殖した癌細胞に明らかに細胞間橋の形成を見る。間質には軽度の硝子化及び高度の小円形細胞浸潤あり。他の転移巢は概ね扁平上皮癌の像を示す。

本症で特に興味あるは気管支粘膜の変化である。下葉気管支の上下葉枝及び外側肺底枝の粘膜は基底細胞が少数の核分裂像を伴い著明に増殖したために多層性となり、表層の纖毛上皮細胞は変性剝離をきたせり。上下葉枝が前述の腺癌に直接開口する部分に化生像あり。粘膜は纖毛を欠除せる多層性の上皮細胞よりなり、深層にある円柱状または紡錘形の原形質に乏しくやや過染性の核及び著明な細胞間橋を有する細胞は表層の原形質に富み胞状の核を有する細胞または著しく扁平な細胞に漸次移行し、扁平上皮組織に類似の像を呈す。更にこれら気管枝に属する呼吸性小気管枝には多発性に粘膜上皮組織の異型増殖あり。密に排列する円柱上皮細胞はことに小動脈に隣接せる気管支壁において多層性となり、核は腫脹しやや過染性で一部に纖毛及び多数の杯状細胞を見る。粘膜下層には軽度の小円形細胞浸潤あり。異型性の気管支上皮細胞は更に壁在性肺胞及び肺泡道内に圧排性に増殖し、これに附屬せる少数の肺泡内に管内性に増殖す。かかる異所性増殖部の上皮細胞は多層性一部は乳嘴状に排列し過染性の核はやや大小不同で原形質も軽度の塩基性を示し一部に粘液分泌を証明す。右肺下葉には散在性に気管支肺炎巢のある外、鬱血及び浮腫あり肺泡内に多数の大滲出細胞を認める。

結論 本例では癌原発巢のある右肺下葉の気管支の粘膜上皮組織に一般に前癌性変化と考えられる化生及び異型増殖を認めたので、これらの変化が直接癌組織に移行せる像は証明できぬが本例に見られた一部に肉腫様癌腫像を伴う腺癌は気管支の粘膜上皮組織より発生せるものと考えらる。

74. 轉移巢内に骨組織形成を伴う胃癌の一例

高松英雄, 吉村敬三, 榎本尚美

A Case of Gastric Cancer with Metastases Forming Bone Tissues.
HIDEO TAKAMATSU, KEIZO YOSHIMURA, NAOYOSHI ENOMOTO
(National Sakakibara Hospital, Kanagawa Prefecture)

The formation of bone tissues in the stroma of cancerous tissues occurs in very rare cases. According to our investigation, there have been only five cases reported heretofore. We have recently experienced one more case, as described below :—

Clinical course of the case. T.I. a Japanese man of 53 years old, a railway employee. The patient suffered from no serious disease before; nor was there any case of cancer in his family. His illness began to show symptoms about 6 years ago, with unpleasant feeling on epigastrium and occasional vomiting. About one year after that he began to feel a pain in the gastric region after each meal. Half a year later, he had water-like diarrhoea frequently in addition to vomiting and stomachache. About two years after this, he went to a hospital for the first time, and under the diagnosis of peptic ulcer he underwent a surgical operation. The pylorus part was removed and the remaining part of the stomach was linked with the small intestine, as in the case of operation of this kind. A tumor formation was noticed in the pylorus; some swollen and hardened lymph nodes were also noticed. Histological examination revealed that this tumor was a cancer, as we shall see presently. The result of the surgical operation seemed satisfactory and the patient was able to leave the hospital before long. But one year after this operation a tumor of pigeon-egg size grew on the operation scar of epigastrium, and it gradually increased in size and reached the size of a hen's egg after a year and half. The patient entered the same hospital at this stage. According to the record of this hospital, a tumor of fist size was noticed under the processus ensiformis, firmly adhering to the abdominal wall. The skin of this region was stained dark red, and the tumor was hard and uneven. Moreover, there were many hard lymph nodes in the subclavicular and axillar region of both sides. The tumor of epigastrium was extracted by the second surgical operation. This tumor was found to be adhering firmly to the peritoneum. After a little while he left hospital. About a half year after the second operation, the part of the abdominal wall were opened and became ulcerous, so the patient was treated with X-ray radiation; in this way he attended the hospital about 3 months. Owing to ever increasing pain, he could not leave his bed. About 14 months after the second operation he was brought to our hospital. Clinical findings at this time were something like this. The wall of ulcers on epigastrium was very hard and the base of ulcers was 3 cm under the abdominal wall, covered with yellow white nasty moss. Moreover, there was a tumor of hen egg size in the middle of the left costal line and many other small hard tumors were on the upper portion of the abdominal wall, breast, subclavia, axilla of both sides and inguinal lymph nodes. The patient was now remarkably emaciated and anemic. Red blood count on admission was 3,400,000; white count 4,100. Sedimentation rate was 60 mm in one hour by Westergren's method. No abnormality was in evidence in other examination of blood. Occult blood was positive; X-ray examinations of the chest indicated no abnormality. By histological examination those metastatic tumors were confirmed as a cancer with specific features, as stated below. The patient was treated with nitrogen mustard, and X-ray radiation besides ordinary symptomatical therapy. The emaciation of

the patient increased gradually and anemia was more striking. About 18 months after the second surgical operation the base of the epigastral ulcer penetrated into colon transversus and became a faecal fistra. Ileum and colon sigmoideum were contracted, forming a state of anastomosis. Operative treatment progressed smoothly, but the general emaciation of the patient was intensified. The patient now definitely showed a state of cachexia; edema of the both legs resulted. Fifty days after the third operation, and about 6 years after the first symptoms were noticed, the patient passed away.

Pathological findings. Main findings at autopsy are as follows. Malnutrition. Ulcer of epigastrium and cancerous infiltration in surrounding peritoneal cavity and in abdominal wall. Local peritonitis. Anastomosis of intestine and other postoperation states. Cancer metastases in liver and in supra- and infraclavicular lymph nodes, in both nodes of axillar cavity, in retroperitoneal and in inguinal lymph nodes and of pelvic inlet. Edema of the legs caused by pressure of swelling lymph nodes on V. iliaca. Brown atrophy of myocardium. Bed sore.

Microscopical findings. The primary tumor of the stomach consisted of rather small cell nests of alveolar form. These cancer cells were cubical; somewhat irregular in shape. They were glandular and often contained mucin. Small nests generally lost the glandular cavity and had the semblance to a carcinoma simplex. Cell nests were scattered in submucous tissues and in muscular layers of the stomach with a large amount of stroma. The microscopic appearances of metastatic forci of the liver were almost the same as those of the primary tumors. But the structure of the nest and their cell arrangement were more irregular. The histological structure of metastatic tumors of lypmh nodes and of the abdominal wall and of other parts under the skin were very peculiar. The cancer nest was fundamentally identical with that of the primary tumors, but as a general rule the cell nests were small, and many of them often solid. Occasionally a single cancer cell, or small groups of few cells were scattered in wide stroma. The stroma was fibrous and showed many osteoblasts with bone matrix very frequently. Calcification in matrix was often noticed. The formation of such bone tissues were noticed in almost all the metastatic areas other than the liver. It may be a matter of course to think this appearance of osteoblasts to be metaplasia from fibroblasts.

Summary. We have reported an autopsy case of gastric cancer with many metastatic tumors, many of which formed bone tissues. The formation of bone tissues was due to a metaplasia of fibroblasts. Although there have already been such cases reported, yet we must say that such cases are very rare and that they indicate that the stroma of cancer is not always in a differentiated and stable stage.

75. 消化管滑平筋肉腫の一部検例

中川定明 (倉敷中央病院研究室)

An Autopsy Case of Gastro-Intestinal Leiomyosarcoma.

SADAAKI NAKAGAWA

胃の滑平筋肉腫は稀であり、腸管腫瘍としては更に稀である。私は胃に1個、空腸に2個、両肺、肝、両腎、脾、淋巴腺、皮膚、骨等に汎発した滑平筋肉腫の例を剖検したので報告する。

症例 死前 14 ヶ月頃より胃部膨満感と鈍痛を覚え 1925 年 3 月入院。X 検査により一応胃癌、両肺皮膚等への転移と診断されたが、皮膚腫瘍の試験切片からまず線維肉腫が疑われ、次で試験開腹により胃にあった有茎、胃粘膜を被り剖面自己の硬い腫瘍を摘出 (6×4×4.5)、組織学的に紡錘細胞肉腫が疑われた。術後1週間目に腸重積症を起して再度開腹、空腸 (トライツ氏靱帯より 40 cm) 内壁にあった2個の有茎の胃の者と同様な腫瘍 (3.0×2.5×1.3, 2.0×1.5×1.5) を取り精検の結果滑平筋肉腫と診断した。ナイトロミン使用により全経過に亙り各所の腫瘍の大きさに興味ある消長を見たが 11 月突然咯血により死した。

剖検所見 1) 左肺尖部に鶯卵大囊状の腫瘍があり中に白色半泥状物を容れる。左肺上葉に雞卵大、鳩卵大の腫瘍2個と雀卵大から小豆大の者数個あり、剖面はいずれも白色で渦紋を呈する。下葉に鶯卵大の腫瘍が肺門部に向って突出している。2) 右肺下葉に手拳大と大豆大のもの2個、肺門部に雞卵大鶯卵大の腫瘍が累々とし肺の腫瘍と連っている。3) 腹部臓器では肝の門部から左右両葉の境にかけて鶯卵大の腫瘍1個。4) 左腎に桜実大の者と米粒大の者数個。5) 右腎に腎門から腎実質にかけてレモン実大の者と、他に大豆大蚕豆大の者数個がある。6) 脾には桜実大ないし雀卵大の腫瘍数個が認められ、7) 後腹膜淋巴腺、腸間膜淋巴腺は鶯卵大から小児頭大に累々と腫脹し、一部は右腸骨楯内面に浸潤性発育を遂げていた。以上各部の腫瘍はいずれも鋭界、割面白色で渦紋を呈し、硬かった。

腫瘍の組織像 1) 肺の腫瘍：腫瘍組織と肺組織の境界は滑平筋を交える膠様線維束で境され、その束の中に圧平された気管支が断続して配列している。腫瘍は粗大な散乱状の膠原線維がやや多く Masson 染色により緑染するが、胞巣像は認めない。腫瘍細胞は紡錘形、長楕円形を呈する者が多く、概して粗開状または束をなして配列し、核は紡錘形、短楕状、不正形等大小不同で、核質に富み分割像は乏しい。胞体は好酸性で Heidenhain 染色によれば輪廓は概して明瞭であるが、普通染色では膠様線維との境がやや不明瞭である。一小部に2~20個に及ぶ巨核の細胞を多数有して多形性を示している。なお菲薄な壁を持つ細血管に富む。要するに紡錘細胞肉腫所により多形細胞肉腫のような像を呈する滑平筋肉腫である。2) 胃の腫瘍：粘膜下層にあり粘膜筋層によって境され、此者は腫瘍組織と全く無関係ともいえないところがある。腫瘍は多量の紡錘形の細胞と少数の巨細胞から成り基質に乏しく、束をなして諸方向に走っている。核は短楕状ないし紡錘形時に糸状を呈し、概して核質に富み分割像に乏しい。胞

体は van-Gieson 染色により黄染, Mallory 染色で淡紅紫色, Masson 染色では紅染し, Heidenhain 染色により横紋を認めず。輪廓は概して明瞭である。3) 空腸の腫瘍: 坐位も組織像もほとんど胃の者と同様である。4) 肝の腫瘍: 滑平筋線維を交えた膠様線維束により肝実質と境され, 細胞配列は胃腸のそれに比しわずかに疎である。束をなして諸方向に走り少数の巨細胞を有し, ところにより膠様線維に富む。染色性は前三者と同じで, 紡錘細胞肉腫像を呈する滑平筋肉腫である。5) 腎の腫瘍: 肝のそれとほとんど同性格である。6) 脾の腫瘍。7) 後腹膜リンパ腺の腫瘍: もほとんど同様であるが, 後者にはやや多形性が強い部分がある。上述の所見から各腫瘍はいずれも同種の者と認められ, 要するに滑平筋肉腫と見てよい。

原発部位の決定は困難で, 大いさからいえば後腹膜リンパ腺, 肺の者が最も大きい, その組織像から見て少なく共肺原発他所転移は否定される。また転移性の活性が合併した肉腫によると考えれば, リンパ腺の腫瘍も, 肝, 腎, 脾の者もその組織像から見て転移と見た方がよさそうである。腫瘍の胃腸転移は稀であり, かつ文献に徴するに Geschickter は胃に多発した滑平筋肉腫, Pape & Spitznagel は食道と胃に多発した者を見, 藤田・奥山は胃腸に原発したと疑われるものを報じているが, 私も滑平筋肉腫としてより整った組織像という点で共通する胃腸3個の腫瘍に原発を疑い, 二者撰一は差控えたい。しかし一步を進めて滑平筋のあるところ, 全身的な多中心性発生も全く否定し去ることはできない。肉腫的様相が濃いとはいえ, 各所の腫瘍は滑平筋肉腫に疑いは無いからである。臨床的に明らかに本腫瘍の活動性が追究されている点興味深い, 分割像に乏しい像は本腫瘍が amitotic な細胞分裂を行う程に分化しているものと思うべきか。

附 議

吉田富三: Nitromin を最後まで注射されたとのことですが, そうすると, 巨細胞が非常に多いこと, Mitose が著しく少ない点等の考察は Nitromin の影響を考慮に入れなければならないと思う。Amitose によって, 癌細胞の数的増加が起るかどうかはむずかしい問題と思う。

今井 環: ハイデンハイン染色による筋原繊維の所見はいかがでしたか。

中川定明: 吉田君へ: 1) ナイトロミン使用は死直前まで行っておりました。

2) 最後まで各所特に肺の腫瘍に大いさの消長が見られましたのですが, それをどう説明してよいかわりませんので, 一応 McFarland に従って amitotic な分裂ということも考慮して見た訳であります。

3) 御附議を謝す。

今井君へ: 1) Heidenhain 染色によって, 明らかに Myofibrilen が染まる部が多くなりました。

76. 特異なる原発性肝臓癌の3剖検例

永原貞郎, 田島 洋, 丸山雄造 (信州大学病理学教室)

Three Particular Cases of Primary Liver Carcinoma.

SADAO NAGAHARA, YO TAJIMA, YUZO MARUYAMA

原発性肝臓癌の発生要因として実験的研究により後天的影響が指摘されているが, 他方組織奇形ないし先天的素因の重要性もおろそかにできない。肝臓成立に組織奇形ないし先天的素因が

関与したと思われる3剖検例をここに供覧する。

症例：第1例 62才，男，腹部膨満，胃部疼痛を訴え，右季肋部に硬い腫瘤を触れ3カ月で死亡。肝臓には胡桃大よりソラ豆大辺縁やや梅花状を呈した灰白色結節が散在し，肝門部から胆管を中心として樹枝状放射状に増殖した癌がある。肝左葉辺縁部にはほぼ胡桃大の範囲に肝組織が萎縮し，その部に大小の囊胞が認められ内に透明な少量の液体を容れている。囊胞壁はおおむね平滑で組織学的に明るい円柱状あるいは假子状上皮や，あるいは扁平化された細胞が一層に配列するところや，その間に島嶼状に円柱上皮が残存するところもある。また囊胞の一部は癌浸潤のため壁の粗糙となった太い胆管と交通し，既述の細胞が数層に並んで腺腫様増殖を示し，更に腺腫性胆管癌に移行する像が認められるところもある。胆管は全般に亘って腔が拡張して壁には強く癌細胞が浸潤し，また胆管上皮も癌細胞に置換せられあるいは両者の移行像がある。なお腎には軽度の囊胞と髓質線維腫がみられる。

第2例 48才，男，約30年前重症黄疸に罹患。季肋部疼痛，肝腫大，黄疸を現わし1カ年で死亡。肝臓に硬変像はない。右葉に厚い被膜をもつ梅実大濃黄緑色の肝細胞癌よりなる結節があり，一部に肝細胞腺腫の面影を止めている。また胆色素形成が著しい。これに接して厚い被膜で明瞭に境された，灰白色梅実大及び胡桃大の腫瘍結節がある。ここにも肝細胞癌があり癌細胞は脂肪変性に陥り，胆管癌の性格を帯びたところも混在する。更に肝全体に亘って小指頭大より拇指頭大に及び帯黄白色球形の胆管上皮癌の結節が多数散在し，左葉及び肝門部附近では大塊を形成し門脈周囲ではリンパ節転移もみられ，手拳大の腫瘍塊となっている。

第3例 55才，女，左肩・上肢の神経痛様疼痛とリンパ節腫脹を来したが，肝・脾の腫大を認めず左胸水を生じ3カ月で死亡。肝右葉全般に胆管を中心に扇状に拡った灰白色，中心のやや陥没した異型の肝細胞癌がみられる。一部にはいわゆる移行像を認めまた結合組織増殖が強く胆管癌の性格をも帯びているが，肺・骨・リンパ節転移巣では巣状構造を呈した明らかな肝細胞癌である。なお胆嚢壁は著しく肥厚して硬く拇指頭大の乳嘴状に増殖した円柱上皮癌が認められるが，肝細胞癌との関係は全くない。

総括及び考按： 実験的肝癌発生に際して多房性囊胞肝が作られるので，動物の囊胞肝は後天的要因によって腫瘍として發生するものもあるといえる。人の囊胞肝の成立についても同じく腫瘍説が唱えられるが，第1例の肝囊胞は Siegmund, Nauwerk 等の指摘した所見を欠く他，囊胞腎及び腎髓質線維腫を伴う点から，その成立は v. Meyenburg, Lorenz のような組織奇形と解せられる。また Warckerle は囊胞肝から dysontogenetische Neubildung の發育することを想像したが，第1例における胆管と連絡する囊胞等では腺腫様増殖がみられ，更に腺腫性胆管癌に続く部も認められるので，伴の報告例と同様 Albrecht の意味における Hamartie としての囊胞肝から Hamartom となり，更に Hamartoblastom 化し，腺腫性胆管癌への移行を追究しえたものと思う。

第2例における肝癌発生母地と考えられる厚い被膜を有する胡桃大の腺腫は、結節性肥大ないし続発性腺腫ではなく、Klob のような先天性組織奇形に由来したものと考えられる。すなわち肝細胞性胆管上皮性腺腫を作ったものである。また O-Amidoazotoluol に因る実験的肝癌においては、肝細胞癌と胆管上皮癌の並存が報告されているが、第2例は単なる重複腫瘍とは考えられない。むしろ上述の先天性腺腫から一部は肝細胞癌、大部分は胆管上皮癌に分化したものと解釈するのが妥当ではあるまいか。そのように考えればこの例もまた、先天性組織奇形たる Hamartom が Hamartoblastom へ移行した肝癌といえる。

第3例における異型の肝細胞癌にはいわゆる移行像が認められる他、胆管上皮癌の性格を帯びるところもあるが、転移巣ではそのような所見は全くない。故に本例を介在部が腫瘍化したものとするよりは、むしろ胆管上皮癌と思われる所見は肝細胞癌の Anaplasie にもとづくと思ふべきであろう。また胆嚢壁に乳嘴状に増殖した初期の円柱上皮癌は、肝細胞癌とは全く関係がない。故に Billroth の意味における重複腫瘍の定義には適しないが、Puhr 等が指摘した意味において重複腫瘍の範疇に属すべきものと思う。しかも時期的に肝細胞癌が古いので、内因的素因を有する上に先発の肝細胞癌が後発の胆嚢癌を誘発したものとする。

以上3剖検例の考察から、人の肝癌発生における先天的素因の重要な面を再確認したい。

77. 肝に原発した細網内皮腫の一剖検例について

高林良光 (岐阜県立大学病理学教室)

An Autopsy Case of Reticuloendothelioma of the Liver.

YOSHIMITSU TAKABAYASHI

肝臓に原発した細網内皮腫は極めて症例少なく、わが国においては李氏、木下教授、丸山氏の3例を挙げ得るに過ぎない。私は昨年肝硬変に併発した細網内皮腫の1例を剖検したのでここにその所見と考察を報告する。

臨床事項： 45才の男子、昭和27年2月中旬より消化障害を訴え、漸次羸瘦し、腹部膨隆と腹水、黄疸が現れ、臨床の諸検査から肝硬変症が疑われた。

剖検： 昭和27年4月23日(山口医大、病理教室において)

肉眼の所見： 腹水 3000 cc、淡褐色で濁濁、肝は 1.170 g、やや不平等な顆粒観を示して硬く、右葉上面被膜下に1個クルミ大の腫瘍形成があってやや膨隆し、肝の断面は一般に不平等顆粒状で、実質は小豆大ないし大豆大の島嶼をなして軽く膨隆し、黄緑色ないし赤褐色である。前記腫瘍は断面灰白色で赤味を帯び、周囲組織との境界不鮮明で、周囲に向って地図状に伸びており、その他の部位にも粟粒大ないし米粒大の転移巣と見られるものが数個点在する。胆嚢壁は肥厚して硬く、内に小指頭大の胆石1個を認めた。脾は肥大して硬く、重量 500 g、脾材の发育強く、濾胞の状不明瞭、腸間膜淋巴腺も軽度に腫大し、肺に鬱血がみられた。その

[GANN, Vol. 44, 1953]

他の臓器には特記すべきものがない。

組織学的所見：(Ⅰ) 腫瘍部 腫瘍組織が彌蔓性に増殖し、その間に点在性に解離萎縮した肝細胞索が見られる。腫瘍細胞は主に円形、楕円形または多稜形で、それに紡錘形ないし星芒形のを混じ、原形質突起で連るものもあり、大小不同、核は円形、楕円形で胞状であるが、一部に淋巴球様の小円形核のものあり、核分割像もみられ、また合胞性の細胞や多核または多形核の大細胞が少数に見られ、また赤血球や胆汁色素を貪食しているものもある。併し肝腫の如き細胞索を作る傾向はない。腫瘍細胞は微細な脂肪顆粒を多量にもち、あるものはいわゆる脂肪顆粒細胞のようである。好銀繊維は網状をなし、腫瘍細胞が繊維に相倚って存在しているが、原形質より嗜銀繊維を生じている像は認められない。腫瘍細胞は好んで周囲の Sinusoid 内に浸潤増殖する傾向を示し、肝細胞索を圧排している。(Ⅱ) 腫瘍部外の肝組織には輪状肝硬変像が認められ、間質結締組織は増殖肥厚し、実質を輪状に取巻き、偽小葉を形成し、小葉周辺部に肝細胞の肥大がある。しかし諸所門脈枝内に腫瘍細胞の栓塞がみられ、また Sinusoid 内にも腫瘍細胞が集団状に、あるいは個々ばらばらに、あるいは壁在性に存し、内眼上転移として認め得なかった場所にも小腫瘍細胞集が認められ、腫瘍細胞と肝細胞索との間に細長の濃染核を有する内皮細胞が見受けられる。なお黄疸があり、肝細胞内に胆色素顆粒、胆毛細管内に胆円柱を認め、肝細胞の脂肪変性がある。胆嚢及び腸間膜淋巴腺にも腫瘍細胞の管内転移を認めた。脾、肺にそれぞれ顕著な鬱血像がある。

総括：本例は肝硬変症に腫瘍形成を合併している。しかも本腫瘍は上記の如く細胞の形態、配列、増殖態度が特有で、細胞索をなさず、細胞は多形にて、しばしば組織球様で、貪食能を示し、または互に突起で連るものあり、好銀繊維細網を作り、腫瘍細胞は好んで Sinusoid 内に浸潤増殖する傾向があり、かつしばしば毛細管に壁在性であり、また門脈枝内のみ転移がみられる。これらの所見は本腫瘍が肝毛細血管内皮性であって、星芒細胞に由来したものと考えられる。従来肝の内皮性腫瘍は血管内皮腫、血管形成肉腫、内皮肉腫、肉腫性血管腫、細網肉腫等、区々の名で報告されている。肝の星芒細胞と血管の固有内皮との関係についてはなお論議はあるけれども、星芒細胞を細網内皮と見做す立場から、赤崎教授は細網内皮由来の腫瘍を包括して全てを細網内皮腫としている。私もそれに従って本腫瘍を細網内皮腫とした。但し本例は転移形成があるので、木下教授が肝細網肉腫例の報告文中に細網内皮肉腫という字を用いている如く、細網内皮肉腫と呼んでも差支ないと思う。最近伊東氏は肝毛細管壁の脂肪摂取細胞を区別しており、本腫瘍細胞も脂肪を多量に有するが、同細胞についてはなお議論の余地があり、本腫瘍細胞が赤血球貪食能を示す点から星芒細胞性と見做しておく。

胆嚢、腸間膜淋巴腺における転移は共に門脈系鬱滞による逆行性転移と見做すべきであろう。

結語：(Ⅰ) 本腫瘍は肝硬変に伴発した細網内皮腫より、肝星芒細胞に由来したものと考ええる。

(Ⅱ) 本例は肝内、及び胆嚢壁、腸間膜淋巴腺に転移形成があった。

(Ⅱ) 本腫瘍は好んで Sinusoid 内に浸潤増殖し、かつ門脈枝内転移をする。

附 議

中村久也：Azo 色素飼与により、本例と類似の変化をマウスに起させることが出来る。その際単球類似の細胞が末梢血液中に増加するが本例における血液像をお伺いしたい。

78. 17才女子の外陰癌、特にその組織像について

黒岩 耕 (国立小倉病院研究検査科)

Cancer of Vulva in a 17-Year Old Girl, with Special Reference to Its Histological Features. TAGAYASU KUROIWA

本邦においては女子の外陰癌は、欧米のそれに比し可成り少なく、特に 20 才以下の若年者に見られた報告ははなはだ稀である。私は最近国立小倉病院を訪れた 17 才の患者においてこれを観察し、しかも病理組織学的に興味ある所見を得たので報告する。〔症例及び略病歴〕17 才 6 カ月。女。昭和 26 年 8 月、下腹部を筈に強く踏まれ、以後該局所にはなはだしい疼痛があり、その後、左側前庭部が硬く腫脹し、疼痛も著明となる。翌年 1 月 16 日入院。当時左大陰唇及び陰挺包皮は瀰漫性にやや硬く腫大す。2 月 12 日外陰切除術を行う。なお、一般に内外生殖器の発育は不良で未だ初潮を見ない。〔転帰〕術後に退院したが、退院時すでに局所周辺その他に再発を見、術後 3 カ月余、発病後約 10 カ月の経過で昭和 27 年 5 月 24 日自宅にて死亡。〔局所の肉眼的所見〕左大陰唇は幅約 2 横指、右大陰唇は幅約 1 横指半に腫大し、陰挺もほぼ拇指頭大に腫大す。陰核部表面には大豆大の浅き潰瘍形成が見られ、その他の表皮には著変を見ない。陰挺及び左右の大陰唇部は弾性硬。剖面では腫瘍組織は灰白色で外陰部皮下より深部は恥骨結合前面にまで及んでおり、周囲組織との境界は鮮明でない。恥骨結合の前部に相当し、境界やや不鮮明ながらほぼ鶏卵大の塊状をなす腫瘍が認められるが、その剖面は他部とはほぼ同様の灰白やや淡黄色であり、出血ないし壊死巣は認め難い。左右の鼠径部には、蚕豆大ないし豌豆大に腫大し、剖面灰白色、わずかに硬いリンパ節がそれぞれ数個認められる。〔組織学的所見〕上記切除術でとられた腫瘍塊の数カ所より小片を取り、ツエロイジン包埋としその切片につき検索した。腫瘍実質細胞は一般に可成り小型で、不正円形ないし不正骰子形をなし、原形質に乏しく、核は楕円形ないし不正多角形で著しく染色質にとみ、核小体は小で 1 個宛を有し、あるいはこれを認めないものもある。胞巣形成は一般に明瞭でなく、実質細胞は各個あるいは数個宛がバラバラで瀰漫性浸潤性発育像を示しているところが多く、一見肉腫を思わせる部もあるが、一部においては明瞭な胞巣造構をとっているのが見られる。また、ところによっては比較的線維化せる間質結合組織を基底として実質細胞が 1~2 層に排列しており、内部の実質との間にわずかながら裂隙形成を示す部もある。他方、間質結合組織は腫瘍塊中心部では可成り増殖しており、かつ、少数の好中球及びリンパ球浸潤を伴っているが、辺縁部

ではほとんどこれらを欠いている。次に前述の潰瘍形成部及びその附近を見ると、既存の上皮層は可成り増殖肥厚し、束状に上皮層深く突出しており、一方実質細胞は上皮の直下にまで達し、特に数カ所においては上皮の基底膜を穿孔突破して局所の既存扁平上皮組織内に侵入しているのが見られる。かかる部では軽度の浮腫が見られ、膠原線維はほとんど消失し、少量の細い嗜銀線維がバラバラに離断して認められる。潰瘍面に一致した部では既存上皮は欠如して腫瘍組織が露出し、その表層では実質細胞の核濃縮、核融解、好中球浸潤及び間質毛細血管の充血出血が認められる。この潰瘍底を除いては広範な定型的凝固壊死巣は認め難いが、ただ間質結合組織の増殖著明な部では実質細胞の核濃縮像が少しく認められる。なお、転移リンパ節は間質結合組織に乏しく腫瘍細胞が豊富である。また、リンパ節皮膜部のリンパ管では管腔に健全な実質細胞が充満しているのが見られる。〔考察〕以上の所見より按ずれば、本腫瘍はまず陰挺附近の表皮下に原発したはなはだ未分化的な上皮性悪性腫瘍すなわち癌であることは疑われない。更に一部に不完全ながら腺構形態を認めた点よりして、少なくとも外陰癌の大多数を占める重層扁平上皮癌は除外し得べく、恐らく表皮下に存した腺組織に由来するものと考えられる。しかして本例の場合では解剖学的関係並びに臨床所見よりして、尿道腺、傍尿道腺及びバルトリン氏腺に由来するものとは考え難く、前述の組織学的所見を併せ考えうれば、結局該部の思春期以後に發育を遂げるアボクリン性糸毬腺（汗腺）（本例では生殖器の發育不良なりし点よりすれば、恐らく該汗腺もなお未成熟なものであったと考えられる）が考慮に入れられると思う。次に、本癌腫が多く場所において著しい潮濕性浸潤性發育像を示し、更にリンパ管内にも蔓延しており、他方、間質特に腫瘍辺縁部の間質では結合組織の増殖、炎性細胞浸潤等の間質反応像はほとんど認め得なかつたのであるが、かような所見は生体の防禦的反応力に優越した癌実質の一方的發育状況すなわち、今井教授らのいわれるいわゆる無反応性 Schub に相当する所見とみるを得べく、また、速かに悪化した臨床経過もこれを裏書きするものといえよう。

附 議

増淵一正： 昨年中に経験した例は3例、最近4年間に8例、いずれも扁平上皮癌です。年齢は皆40才前後以降のものです。

診査切片でも、浸潤型のもの及び結節型のものが判断出来ます。

治療についてですが、浸潤型を示したものを手術すれば早く再発が来ます。

私の治療に対する態度としては、外院症すなわち手術とは考えません。ラジウム及びレントゲン照射の方がよいと考えています。

79. アニリン癌の一部検例 河合博正 (大阪市立医大病理)

An Autopsy Case of "Aniline Cancer".

HIROMASA KAWAI

1895年 Rehn がフクシン製造工場の工員に膀胱腫瘍の発生した。以来アニリン癌は重要な職業病として注目されている。わが国ではその剖検報告は少数のようであるが、実験的には吉

田教授 (1935) は O-Amidoazotoluol 飼与による肝癌成生に際して大黒鼠に併発して膀胱上皮腫の発生を始めとし、森上、西村、長尾氏等が実験的膀胱腫瘍の発生を報告している。演者は今回ア=リン工場の工員で臨床的に膀胱癌と診断された 1 例を剖検する機会を得たのでここに報告する。

45 才の男子。23 年前より β -Naphthylamine, α -Naphthylamine, Naphthionic acid R, Sulphanilic acid, Nitroamidophenol, Toluidine, Indophenol 等の合成工程に従事または接して、満 15 年半その業務に従事した。既往には 25 才淋病に罹患した以外特記すべきことはない。死亡前 3 年 4 カ月程前軽度の血尿、排尿痛に気付き入院。スギウロンによる腎盂撮影、膀胱鏡により右腎の機能減弱と膀胱右側壁に腫瘍を確認し、更に開腹手術により膀胱内腔の縮小、壁の肥厚及び骨盤内腹膜に硬い小結節の発生をみとめた。退院後症状は一進一退であったが 8 カ月前次第に下腹部膨満感がつよくなり、再度入院す。おおむね平温に経過し、腹部には疼痛もなく、腫瘤を触知することはなかった。膀胱鏡所見も 2 年前と大差はなかった。腹水の排除は 12 回行われ、7000~5500 cc の貯溜には 10~23 日の期間があった。腹水は黄色濁濁し、比重は 1020 前後で沈渣に赤、白血球と共に腫瘍細胞もみられた。経過中 Nitrogen Mustard N-Oxide の腹腔内または静脈内投与が行われたが、副作用のため 1 回 4, 5 日の連用にとどまった。初回の腹腔内投与では腹水貯溜は 44 日に延長したが、他の 3 回では 24 日前後であった。4 カ月前に排尿痛、頻尿がおこり、1 カ月前左大腿以下に神経痛様の激痛があらわれ、20 日前より両側性となり、更に出血を伴った下痢がみられ昭和 27 年 12 月 12 日遂に死亡した。

剖検診断 膀胱癌。

1) 膀胱右輸尿管開口部の鳩卵大の結節状腫瘍(単純癌)、及び癌浸潤による膀胱全壁の肥厚。
2) 転移: i) 大網膜、横隔膜、腸間膜淋巴腺及び後腹膜淋巴腺への大豆大までの結節状の硬い転移。ii) S 字状結腸、直腸壁の浸潤による肥厚及び多数の潰瘍形成。iii) 両側腰筋群への高度の転移。iv) 右副腎への転移。v) 血性腹水 2,000 cc。3) 腸間膜、大小腸漿膜に簇生せる帽針頭大の特異なポリープ様構造物。4) 右腎高度の水腎性腎萎縮 (50 g)、左腎軽度の水腎症。5) 両肺の気管枝肺炎と水腫。6) 心臓の褐色萎縮と大動脈弁の病状血栓。7) 脾臓萎縮。8) 中等度の悪液質と全身性貧血。

膀胱は 6×5×5 cm になり、壁の肥厚は 1.5 cm に達し右輸尿管開口部より右側壁に相当して 2.5 cm 径の粗大な凹凸を有する腫瘤が突出している。腫瘍の表層はやや厚い癌の増殖に置きえられ、その上層では間質は細く粗になり、癌細胞は大小不同の円形で遊離しているのが多く深層では癌細胞は相連り、管腔を囲む如く配列され、間質も多い。粘膜下組織に連続して浸潤する像はほとんどみられず、淋巴管が拡大して遊離の腫瘍細胞を容れている。筋層も浸潤による肥厚がつよい。淋巴腺、腰筋等への転移巣でも間質は繊細で癌細胞は遊離した形をとるも

のが多い。

腹水は黄色濁濁し、比重は 1020 前後で、蛋白が多く、細胞成分は腫瘍細胞より成り多形核白血球が少量混じっている。腫瘍細胞は $60\mu\sim 15\mu$ で円形、細胞質は好塩基性がつよく、核もほぼ円形で大きく、1~2 個の核小体がみられる。大型のものは双核、三核、四核のものが多い。Nitrogen mustard N-Oxide 注射後は大小不同が目立ち、空胞が多くみられる。超生体染色では核周辺に中等量の細かいミトコンドリアを中等量に、ノイトラールロート顆粒は少量偏在している。

ウサギ（前眼肩、腹腔）、大黒鼠、廿日鼠（腹腔）に異種移植を試みたが、大黒鼠、廿日鼠では腫瘍細胞は核分裂像は少なく、超生体染色、ギムザ染色では 7 日までその生存が確かめられたがその後は消失し、不成功に終わった。大小腸漿膜及び腸間膜には癌細胞の著明な浸潤はなく、多数の微細なポリープ様の構造物が簇生している。組織学的には腹腔上皮で覆われ、基底は細くくびれ、内部は拡張した毛細血管が多く、幼弱な結合組織細胞と形質細胞が主な細胞成分でのほとんど腫瘍細胞をみないことが注意された。

80. 職業性マスタードガス中毒患者に認められた肺臓癌の一部検例

山田 明, 広瀬文男 (広島医大病理), 宮西道博 (広島医大内科)

An Autopsy Case of Bronchial Carcinoma Found in a Patient Succumbed to Occupational Mustard Gas Poisoning.

AKIRA YAMADA, FUMIO HIROSE, MICHIMIRO MIYANISHI

Mustard gas すなわちイペリット ($\beta\beta'$ 二塩化硫化エチル) の障碍は従来皮膚における病変を除き、造血臓器に対する病変が主に挙げられており、その作用機序は大体放射線による障碍と一致するものと考えられている。更に近時本剤は遺伝学的に、実験的に元に変異を来さしめる目的に用いられておる。それらの事実から本剤による人における慢性障碍症として発癌の可能性が期待されるのであるが、かかる症例は従来記載されていない。

臨床経過： 本例は 30 才の男で昭和 16 年より約 2 年間、広島県豊田郡大久野島における旧陸軍毒ガス工場においてイペリット製造に従事し、当時すでに劇しい咳嗽と血痰があり、疲れ易く、感冒に罹り易かった。その後出征し 23 年復員後はおおむね農業に従事していた。昭和 26 年 10 月過労の後より再び全身倦怠感、咳嗽及び喀痰持続し、軽い腹膨を伴い、昨年 6 月より微熱と血痰を認め、7 月中旬より呼吸困難加わり、更に起坐呼吸と失声症を来すに至り 8 月 28 日当大学に入院した。当時肺域全般に種々なる囉音を聴取し、咳嗽劇しく、悪臭ある膿性ないし血性の粘稠な喀痰が多量にあり、左回帰神経麻痺があり、また X 線検査上縦隔洞の腫瘤を認めた。9 月 8 日死亡した。

病理学的主要診断： 1) 気管分枝部粘膜に原発し小児拳大の縦隔洞腫瘤を形成した扁平上

皮膚、2) 左肺下葉及び縦隔洞淋巴節への転移、3) 右肺中葉の気管支肺炎、4) 慢性気管支炎、5) 脾臓 (55 g) の萎縮及び高度の血鉄素沈着、6) 肝臓 (890 g) の萎縮及び軽度の血鉄素沈着、7) 腎臓の鬱血及び高度の石灰沈着、8) 左大腿骨、第Ⅱ、Ⅳ腰椎骨、左第Ⅳ肋骨における骨髓の萎縮及び高度の血鉄素沈着。

剖検所見：身長 166 cm、体重 36 kg の栄養衰えた一男性屍。胸腔内、気管分岐部に大きさ小児手拳大で不整形をなし乳白色かつ弾力性硬の1個の腫瘤を認める。腫瘤は主に気管壁前方でやや右に偏して形成され、大動脈弓部及び下行大動脈来外の臓器との癒着はない。気管の内面は全般に粗穢で壁厚く、ところにより肥厚がやや強いところもある。気管分岐部上方 1.5 cm から左は気管支全長のほぼ中央部まで、右は上葉に入る気管支の分岐部に至る間に、粘膜面より周辺堤防状に隆起し中央部軽度に陥凹した腫瘤が形成され、その表面粗穢かつ凸凹不平で汚穢黒褐色を呈している。断面は乳白色でその中に乾酪様を呈し炭粉沈着軽度のそれぞれ小豆大及び中指頭大の2個の淋巴節が埋没されている。気管分岐部及び気管淋巴節はそれぞれ数個大豆大ないし拇指頭大に腫脹し、乳白色ないし薄黒板様色かつ弾力性軟ないし硬で、その断面は上記淋巴節と同様である。左肺下葉では内後下方に向う気管支枝の末梢に小範圍の腫瘍の転移巣が認められる。

組織学的所見：原発巣：核が核質に乏しくて明るい概して大型の多角形の細胞で、異型性強く、稀に棘状突起を持った細胞からなる扁平上皮癌で、その小型の胞巣では癌真珠を認め、大型のものでは著明な中心部の壊死を来している。左肺下葉転移巣：淋巴濾胞とその周辺、また肺胞内にも前記癌組織の増殖が認められる。気管分岐部及び気管淋巴節：ほとんど癌組織によって置き換えられ、基質すくなく、胞巣は大でかつ中心部の広汎な壊死を来したものが多い。気管壁：全般に粘膜の肥厚があり、ところにより粘膜上皮細胞は多角形でかつ二層程度を示し、また気管腺導管の紡錘状拡大部が著明に拡張して、その上皮は明瞭な重層立方ないし扁平上皮を呈している。骨髓：左大腿骨の赤褐色髄においては脂肪細胞多く、造血組織はその間にわずかに認められる程度で各種系幼若細胞の減少があり、これに反して細網系細胞の増殖肥大があって多量の血鉄素を貪食している。脾臓：実質の萎縮と脾材の増殖が見られ、鬱血が軽度であり、細網系細胞が増殖肥大して多量の血鉄素を貪食している。

考按：本例は職業性イペリット中毒患者において気管分岐部粘膜に原発しかつ左肺下葉及び縦隔洞淋巴節に転移を来した扁平上皮癌である。従来われわれは毒ガス殊にイペリットの慢性中毒者の調査をなし、その 306 名の内科学的かつ血液学的 (骨髓穿刺を含む) 検索を実施して来たのであるが、その主要所見は内科学的には慢性気管支炎であり、血液学的には慢性放射線障害に類似した所見であった。本例はかかる症例の第Ⅰ剖検例であって、その呼吸器官に関する臨床的所見並びに解剖学的、組織学的所見はイペリットの慢性障害に因る可能性を推察せしめ、また造血臓器殊に骨髓の所見は慢性放射線障害のそれに類似して、イペリットのそれら

臓器に対する影響を多分に思わせる。最近われわれは同様症例の第Ⅱ剖検例を獲得し、左肺上葉に入る気管支枝粘膜に原発した肺臓癌を認め、なおかつその気管粘膜に扁平上皮への明かな化生の像をも認めた。但し第Ⅲ例は 53 才の男でイペリットの外にルイサイト製造にも従事していたので、砒素の影響をも併せ考える必要がある。本例は第Ⅱ例と共にイペリットが発癌性因子としての可能性をもつかも知れないことを示唆するものとして興味が深い。この点についてはなお今後の検討に俟たねばならないが、職業性のイペリット慢性障害者に見られた肺臓癌例として意義の大なるものである。

附 議

藤岡小太郎： Mustards (sulfur mustard 及び nitrogen mustard) の発癌性については、Boyland, Heston, Griffin ちの人々によつて陽性実験成績の報告があります。

渡辺 漸： Mustard gas に直接発癌性があるか、あるいは mustard gas による慢性の気道の障害が二次的に発癌を促進せしめたかは将来の研究にまつ。また Lewisite による発癌の有無も同様である。

宮地 徹： 作業状態は、このような毒ガスを吸入する危険が十分防がれる条件のもとはなかったのですか。

吉田富三： 大変面白い御報告と思いました。第 1 例の方にも粘膜の化生（癌以外の部分に）が著しかったでしょうか。

中川（倉敷中央病院）： 直接本題とは関係がないが、脾臓腫症、脾鬱血はどうして起ったとお考えになりますか。実は脾血腫、脾臓腫症に興味を持っておりますので、御教え戴ければと存じます。

山田 明： 1) 吉田教授へ： 第 1 例では明らかな化生は認められませんでした。第 2 例では明瞭な重層扁平上皮への化生を認めております。

2) 中川君へ： 脾血は主として循環障害によるものと思われます。割合に軽度のものであります。

81. 一寒村において試みた女性器癌の検診について

増淵一正, 松尾和幸 (癌研究会附属病院婦人科)

On the Test Examination of the Female Genital Cancer at a Small Village. KAZUMASA MASUBUCHI, KAZUYUKI MATSUO

癌の治癒率を向上せしめるには治療法の改善と共に早期診療が必要である。

1952 年に私共の外来を訪れた子宮頸癌患者の進行期別の分布を見ると、第 1 表に示す如く第Ⅰ期のものは全体の 1/6 以下であり、第Ⅲ期以降に進行したものが半数以上を占めている。しかして、徴候に気付いた際にすでにかなり進行してしまっていることがしばしばある。

一般大衆中には無自覚癌患者が多数存在することが予想される。そこで、私共はある部落について検診を試み、本邦婦人の実態を把む手掛りとしてと考え、調査を計画した。

場所は、山梨県源村を選んだ。同村は母子愛育会によって組織的に母子保健の指導を受けているので、当方の意図

第 1 表 子宮頸癌 進行期別 分布表
(1952 年・癌研)

進 行 期	例 数	%
第 〇 期	4	1.8
第 Ⅰ 期	34	15.6
第 Ⅱ 期	58	26.5
第 Ⅲ 期	76	34.7
第 Ⅳ 期	47	21.4
計	219	100.

については村の協力が得られた。なお、従来女性器癌の検診または教育は行われていなかった。

期日は1952年12月初旬の2日間とした。それは村民の希望に基いて農閑期を選んだのである。前日に村民を集めて講話を行い、35才以上の婦人は全員受診するように説得した。

検診方法は、問診及び婦人科的診察に加えて全員について腔内容塗抹標本を作製し、必要と思われるものに対しては診査切除を行った。塗抹標本は直ちに純アルコールで数時間固定した後乾燥し、帰京後染色法を施した。

検診の概況

漁村は約4000の人口を有し、女子は2129名で、その年齢別分布は第2表の如く、35才以上は734名で約1/3を占めている。

受診数はあらゆる努力にかかわらずわずか89名で、そのうち35才以上のものは75名で約10%の受診率を得たにすぎない。その最大原因は羞恥心と無智とであって、性器衛生に関する認識の著しく低いことを示している。

受診した89名の年齢分布と年齢層別受診率とは第3表の如くで、50~59才の婦人層は比較的によく受診した。

来診した者の婦人科的な訴えは、不正出血2例、帯下11例で、その他は訴えるところがなく検診に応じたものである。

検診の成績

内診所見、塗抹標本検査及び11例に対する組織検査の成績を総合して診断した結果は第4表に示す如く、2名の癌及びその他婦人科疾患を発見し得た。

しかし、腔部癌患者は52才、6回経産の寡婦で全く症候を自覚せず、今回の検診で計らずも発見されたもので、後腔円蓋にまで浸潤している第Ⅱ期潰瘍型の腔部癌であった。また、外陰癌患者は63才、2回経産の寡婦で陰核及び大陰唇に癌性潰瘍を呈し、それは自覚していたが羞恥のため家人にもかくしていたものであるが、今回の検診に応じて治療法を秘かに聞くべく来診した。

以上の検診成果は、一寒村の婦人の極めて一部を

第2表 源村女子年齢層別人口構成表

年齢層区分	実 数	百 分 率
19才未満	929	43.6%
20—34才	466	21.9
35—54才	422	19.9
55才以上	311	14.6
計	2129	100.

第3表 年齢層別受診率

年齢区分	実 数	受診数	%
20才未満	929	1	0.1
20 — 29	334	2	0.6
30 — 39	254	25	9.8
40 — 49	215	27	12.6
50 — 59	169	26	15.4
60 — 69	142	7	4.9
70 — 79	70	1	1.4
80才以上	16	0	0
計	2129	0	

第4表 検診成績表

病 名	例 数
腔 部 癌	1
外 陰 癌	1
腔 部 白 斑	1
外 陰 萎 縮 症	1
卵 巢 囊 腫	1
頭 管 ポ リ ー プ	3
子 宮 筋 腫	4
腔 部 糜 爛	10
腔 炎	16
著 変 な き も の	51

検診し得たものではあるが、受診率の低い事実は本邦婦人の衛生知識の程度を察知し得る資料たり得よう。しかして受診者中に無自覚癌患者を発見したことは、一般公衆中に多数の同様な患者の存在を示すものであって、癌啓蒙運動を本格的に強力に推進すべき必要性を痛感せしめられた。(文部省科学研究費による)

附 議

田崎勇三：癌に早期診断が必要であるのは、癌の根治のためには、その早期の治療が絶対に必要であるからであるが、この集団検診によって発見せられた子宮癌、陰癌、子宮筋腫などのその後の治療経過を述べられたい。

82. 仙骨部に発生せる Cystic Teratoma の1例

吉田 泰, 鶴田信夫 (日本医科大学病理学教室)

A Case of Cystic Teratoma in the Sacral Region.

YASUSHI YOSHIDA, NOBUO TOKITA

患者 42才男, 家族歴は父に脊椎破裂症を見る他特記事項なし。既往歴特記事項無し。現病歴は先天的に肛門, 尾骨間右やや上方に偏し約胡桃大腫瘍ありしが漸次増大し人頭大波動著明となる。27年3月~5月頃までの間に増大著明で緊満し排便障害を訴える。穿刺して白色透明粘稠液 2000 cc 排除す。約10日後には原形大に復す。1ヵ月間に3回穿刺した。皮様囊胞か混合腫瘍悪化が疑われた。

手術所見 腰椎麻酔にて経腹的に腫瘍を剔除す。腫瘍は仙骨岬の高さにて腹膜を挙上し前面は腹膜, 直腸に, 後面は仙骨に接す。約2倍人頭大で骨盤腔内の上半部はやや長円筒形, 下半の皮下突出部はほぼ球状で両部の間が少し絞れてヒョウタン形を示す肥厚状被膜に覆われた囊胞で, 内容は砂様物を混入せる透明粘稠液で満され, 内面は粗で所々に小指頭大より雀卵大の乳嘴様突出部があり一部に石灰沈着あり, また囊胞壁には半球形状の黄色粘稠液を満せる小囊胞, 更に半透明膠様物を入れる小囊胞が散在し中央部に半鉛筆大の線維性扁平索状物2カ所認む。また囊胞の外壁面に内面滑沢で透明液を入れた薄き被膜包囲の鳩卵大囊胞1個あり。

組織像 内面の乳嘴状—囊胞状突出部, 索状部, 外面突出部等 23カ所から切片を作った。所見は皮様囊胞でなく囊胞状畸形腫だが悪性像はない。囊胞壁の土台は粗密種々の結合織で外面は周囲に接着し, 内面は大部分円柱上皮(一部線毛上皮または多列性)か重層扁平上皮(一部移行上皮状)で被われている。乳嘴状部はすべて円柱上皮で乳嘴様増生が著明で所々表在性石灰化小巣がある。小囊胞部内面も大抵円柱上皮で乳嘴状増生部も少なくなく, また囊腔拡大強きところは単層方形状を示すが, 一小部では小粉瘤状で扁平上皮被覆がある。所々に上皮が結合織層内に陥入し細索状部は内皮腫様像部もある。扁平上皮は角化, 無角化で円柱上皮に移行像も少なくない。結合織部では血管はやや多く所々に厚壁血管が集合して動脈性蔓状血管腫像部も少なくない。一小部に汗腺, 毛囊, 皮脂腺像や唾液腺像?を見た。神経線維は所々少,

中量に見たが節細胞はなく横紋筋、軟骨、色素細胞等は見なかった。弾力線維の発現は一般に多く配列はなほだ不正で主に血管壁に沿うて見られた。結合織の一小部に小石灰化巣があるが円柱上皮部よりは少ない。1カ所に小骨組織部があるが骨芽細胞や増生像はなくむしろ石灰化巣の化生と思われる。淡黄褐色小顆粒充滿の大きな不正形細胞（キサントーム細胞様）が散在または小集合状に種々見られる。また1カ所に同様の細胞が多数集合し所々に大きな異物性巨細胞があり、周囲に石灰化が強いところからこの細胞は何かを取った大食細胞かと思う。粘液は円柱上皮部には中量にまた小囊胞内容にもやや多量に見た。扁平上皮の角化は一般に軽度で高度なるは一小部のみ、無角化は相当多い。壊死無、出血は一小部、血鉄沈着は軽度、核分裂は円柱上皮一部に少数で一般にはほとんどなし。

考按 上記の如くこの畸形腫の構成は比較的簡単で種々の上皮と線維性結合織、血管が主成分で軟骨、横紋筋、神経細胞はなく複雑性でない。組織も大体成熟状で未熟状部はないがただ血管壁の滑平筋に少し未熟像がある。組織像で腫瘍性に見えるのは円柱上皮の乳嘴腫様増生と血管腫像で血管腫部は毛細管性でなく蔓状性像でまた小管腔で不似合に厚い壁が少くなく、その滑平筋もやや未熟状が多い。なお一小部で表在性円柱上皮の結合織内進入がいわゆる内皮腫様像を示すことは上皮でも組織小腔内に入ると内皮様に見られることの適例である。組織の比較的簡単な囊胞性成熟型畸形腫 (Teratoma adultum cysticum) である。ただ手術前増大が早くなったのは腫瘍組織の悪化でなく、乳嘴状増殖のやや高まった円柱上皮の粘液分泌亢進による内容増量を主因と思う。

83. 松果体腫の一例 矢島権八、松本昭三

A Case of Pinealoma

GONPACHI YAJIMA, SHOZO MATSUMOTO

(Department of Pathology, Tokyo Medical & Dental College)

Clinical Data: A young man, age 25, was admitted to the Tokyo Medical and Dental University Hospital, on Apr. 24, 1951, with noted lethargy and paroxysmal headache. His family and past histories were noncontributory. At that time the patellar and Achilles tendon reflexes increased markedly but nothing notable was recognized as to the findings on the spinal fluid. Then he had vomiting once in two or three days. On the 14th day after the onset of the disease he became comatose and this symptom increased day by day. On the 30th day stiffness of the neck and Kernig's sign appeared and the patient became completely comatose. On the 50th day, he had flaccid paralysis in the right upper extremity. He died on the 108th day with a complication of bronchopneumonia.

Necropsy Findings: Two thumbtip-sized, diffuse, infarct-like medullary gray tumors there located bilaterally in the n. medialis thalami in front of the nontumorous, slightly calcified pineal body, and surrounding the ventriculus tertius.

On the right side the tumor extends more broadly, going beyond the n. medialis thalami dextra. The upper part of the tumor invades the greater part of the nn. rostrales. The slightly hyperemic boundaries of the tumor are comparatively well limited. On the right side the lower part of the tumor comes in contact with the margin of the n. ruber dextra but there is a distance of about 0.5 cm between the lower border of the tumor and the n. ruber sinistra. On the left side slight hydrocephalus of the ventriculus tertius and slight dilatation of the ventriculus lateralis are recognizable. The pineal body, which is completely calcified, was of normal size and no direct relation to the tumors was recognizable.

Microscopic Findings: The tumor cells were of club or spindle type and had round or oval nuclei with one or two nucleoli, resembling the so-called parenchyma cells of the pineal body. True giant cells with several nuclei were found here and there. Many band- or island-like lymphoid cell foci were also found between the tumor cells. These lymphoid cells were found especially markedly around the walls of the blood vessels. No direct transition was confirmed between the tumorous parenchyma cells and the lymphoid cells. Connective tissue, blood vessels and the so-called glia plates, composed of multipolar large glia cells and their fibers, and fibrous connective tissue were found by azan, Holzer's and phosphotungstic acid hematoxylin methods. The tumorous parenchyma cells showed no peculiar processes by staining by the method of Hortega's first modification. In our case tumorous tissues were examined after longstanding formol fixation, so this result is not always reliable, but the control, the normal pineal tissue, stained simultaneously by this method showed the parenchyma cell with peculiar beautiful processes. Slight deposits of calcium were found. Neuron cells with axis-cylinder were not found by Bielschowsky-Maresch's method. Relatively remarkable ameboid glia cell reaction and hyperemia were noticed in the brain tissue around the tumor.

Comments: According to Grollmann more than 200 cases of the tumor of pineal body have been reported throughout the world by 1947. From literature in Japan according to Oyake 43 cases of the so-called pinealoma have been collected. In short, the tumor was composed of areas of club or spindle type cells mingled with areas of small lymphoid cells and with evident resemblance to the pineal parenchyma cells and with connective tissues and neuroglia framework by the method of Hortega's first method. Delicate neuron cells with axis-cylinder were not found. Processes of the cells were not stained. Few small calcified foci were recognized. The elements composing pinealoblastoma according to Oyake are as follows: 1. Tumor structure resembles the embryonic pineal body. 2. Observation of metamorphosis. 3. Pinealoblastoma does not belong to the well known neuroglioma. According to Oyake the normal pineal body has the following elements: 1. Pineal parenchyma cells. 2. Connective tissue and neuroglia framework. 3. Lymphoid cells. So our case has almost all the elements

of the pineal body, being somewhat atypical quantitatively and qualitatively, but is not of the so-called embryonic character. So we diagnosed this tumor as pinealoma of adult type according to Horrax-Balley and Oyake. Atypical localisation of this tumor may be explained by the embryonic rest of the pineal anlage. Encephalitic lethargy and other symptoms may also be explained by the peculiar localisation.

Summary: An autopsy case of a man, age 25, who was diagnosed clinically as encephalitis lethargica of Economo's type, but pathological-anatomically as pinealoma of adult type Horrax-Balley, was reported. The tumor was located bilaterally in the n. medialis thalami and was composed of polygonal cells resembling the pineal parenchymal cells, giant cells, lymphoid cells, connective tissues and neuroglia framework, containing multipolar glia cells and collagen fibers. Few calcium deposits were recognized.

84. 右聴神経に原発し廣汎な右側脳神経の障害を伴った小脳

隅角腫瘍の一部検例 平本忠憲 (広島医科大学病理解剖学教室)

An Autopsy Case of Cerebellopontine Angle Tumor Originated from Rightside Acoustic Nerve and Complicated with Extensive Disturbances of Rightside Cerebral Nerves. TADANORI HIRAMOTO

20歳, 男子, 昭和26年10月頃より右側の難聴があり, 27年5月頃には頭重感及び右顔面半分の知覚鈍麻があるのに気づいた。8月頃には強い頭痛, 嘔吐があり, 耳鳴, 複視を来し, 右腕, 右肩に力が入らず箸で物が握めぬようになった。10月頃には頭痛は持続的となり週にほぼ1回の嘔吐, 誤嚥, 右足の軽度の運動障害, 便秘, 排尿困難がみられ記憶力も不良となった。11月7日頭重と耳鳴を主訴として当大学外科に入院した。

入院後の精査により脳神経 II—X までの麻痺があり, 歩行蹣跚を認め, 脳動脈造影により脳動脈の左方への圧排があった。入院中は体温 36°C 代であったが, 脳脊髄液圧は側臥位で初圧 300~320 mmHg を示し脳圧の昂進がみられた。12月頃には頭痛, 嘔吐はますます激しくなり, 視力は全くなく著明に消瘦してきたが28年1月17日何等の誘因なく死亡した。

剖検所見: 1) 右聴神経に原発した胡桃実大, 嚢胞状の小脳隅角腫瘍(神経鞘腫, IX, X, XII 脳神経の圧迫萎縮を伴う) 2) 右内耳孔の拡大(直径 0.3 cm) 3) 急性循環障害 (i) 大脳及び小脳における細血管の充盈, (ii) 軽度~中等度の出血素因(心臓, 心嚢, 腸管), (iii) 軽度~中等度の鬱血(肺臓, 心臓, 肝臓, 脾臓, 腎臓), (iv) 軽度の脾腫(279 gr) 4) 右肺下葉, 側気管及び気管分岐部淋巴腺の陳旧性結核病竈。5) 胸腺残遺。

組織学的には小脳隅角部の腫瘍は紡錘形の細長い腫瘍細胞よりなり, この配列は所謂神経鞘腫にみられる観兵式模様の典型的なものではないが, 部位によっては軽度に認められる。核は一般にやや楕円形, 染質にとみ核小体の認められるものもある。また腫瘍組織は一部に嚢胞を

形成しうちにエオジンに淡染する液を入れている。形態学的悪性像はどこにも見出されない。その他の諸臓器においては、肉眼的にみられたのとほぼ同様の出血、充血、浮腫が認められ、血管腔ごとに毛細血管内腔の異常の開大が注目に値した。しかしながら実質臓器の変性は著明に認められない。

本例は右聴神経より発生した胡桃実大の嚢胞状腫瘍で臨床的に II~X 脳神経の障害が認められ、剖検時 IX, X, XII 脳神経は圧迫萎縮を示しており、組織学的には神経鞘腫であった。本腫瘍による急死の原因としては、中田 (1950) によれば脳圧昂進によりて小脳扁桃が大後頭孔内に嵌入するために起る呼吸麻痺が多いとされている。本例においては脳圧の昂進は臨床的に認められたが、小脳扁桃の大後頭孔内への嵌入は剖検時には認められず、剖検所見及び組織学的所見から明らかなのは急性循環障害の像が全身臓器組織に著明にあることである。すなわち本例では小脳の大後頭孔内への嵌入は形態学的には証明されず、本腫瘍における急死の原因はあるいは他に存するのかも知れない、少なくとも本例の死因については剖検上にも明らかにし得なかった。

85. 内臓に轉移を示した頭蓋内腫瘍

永友知英, 植村富士男, 赤松保之

A Case of the Dural Tumor with Extracranial Metastases.

TOMOHIDE NAGATOMO, FUJIO UEMURA, YASUYUKI AKAMATSU

(1st Pathological Institute, Osaka University)

There are few reports of intracranial tumors with many metastases in other organs and tissues. An autopsy case presented here is concerned with a malignant tumor which arose probably from the dura mater and metastasized into the other parts of the body.

A woman, 39 years old, a factory worker, was first seen in January, 1952, with the complaint of dyslalia and dysphagia, which attacked her suddenly at the end of the month. At that time neurologic examinations disclosed paresis of the vocal chord and uvula, and chronic otitis media. Although these symptoms disappeared at the end of February, she suffered again from severe headache and then dyslalia in the beginning of March. In May left facial and left leg's motor paresis, visual disturbance and atrophy of the tongue developed. At the end of June, a tumor about 1cm in diameter was recognized in the right orbit. She died on the 28th of July.

Autopsy: There are many tumors intracranially adherent to the overlying dura, especially at the base of skull. These were grayish-white in color, elastic hard and of size from rice grain to thumb. Beside these tumors, one tumor in the right orbit, on the dorsal surface of the right sixth rib and in a retroperitoneal lymph node, respectively, and two in the left ovary were noticed macroscopically.

Microscopical examination revealed no specific features in the tumor tissue

and it was composed of scattered pleomorphic types of tumor cells. Among them multinucleated cells, syncytial cells, numerous mitotic figures and mucinous and fatty degeneration were noticed. They were arranged in endothelium-like pattern, but showed no whorl formation. The tumors in other parts of the body have the same features as in the intracranial. In the lymph node and left ovary they spread expansively, pushing aside the parenchymatous tissue. Furthermore, tumor tissues of the same histology were found in the meninges, perivascular spaces of the brain, adjacent bone tissues, liver and right ovary. All extracranial tumors were smaller in size and less in number than those of the dura.

Presumably this tumor has primarily developed from the dura as a malignant tumor of mesenchymatous origin and showed a tendency to general metastasis.

86. 脊髓腔に見られた髄膜腫の二例

吉井隆博, 吉田 泰 (日本医科大学病理学教室)

Two Cases of Meningioma in the Spinal Cavity.

TAKAHIRO YOSHII, YASUSHI YOSHIDA

第Ⅰ例 横○た○, 52歳, 女, 臨床録: 約半年前より両下腿全体に冷感を覚え, 漸次下腹部・腸骨・仙骨部以下の痛感と温覚麻痺を来し, また運動麻痺ありて起立不能となり排尿困難を伴う。下肢腱反射亢進, 病的反射出現す。その他の全身所見は特記事項なし。脊柱の勁直・変形・叩打痛・圧痛等なく, 脊髓液所見は圧 220 mm, 水柱 (坐位), 蛋白増加 (1.0%), Queckenstedt 氏現象陽性で他は病的所見なし。Myelographie にて脊髓外硬膜内腫瘍と判明。手術所見: 腫瘍は第 X~XI 胸椎の高さにおいて背側硬膜内面に蜘蛛膜と共に癒着し, 小指2節大, 紡錘形で脊髓その他の部との癒着なく, 鋭界状で周囲硬膜に著変なし。脊髓は腫瘍のため前方に圧迫され萎縮貧血状。採出腫瘍の肉眼的所見: 2.7×1.0×0.8 cm, 2.8 gr, 紡錘形で表面細顆粒状凹凸を示し弾力性軟, 剖面は灰白色実質内に大半部の暗赤色出血巣と僅少の石灰砂を認む。組織学的所見: 全形から取った長指頭大切片で間質結合組織發育ははなはだ少なく, 血管周囲に網状少量にあるのみ。胞巣像なく腫瘍細胞が密在する均等な富細胞状を示す。大体紡錘形細胞が小束状に縦横に交錯した種々の断面像が出ておる。出血性浸潤は切片の約 1/3 にあり壊死はなく小砂粒体が極少数に散在する。腫瘍細胞は一般に中等大で細長く胞体は少なく淡赤染し, 密在部でも粗列部でも不明界で細線維状にみえる。核も中等大の細長紡錘形からやや短紡錘形で染質は中量で核仁はない。細胞体が少し幅広く普通の紡錘形の者では核もやや大きく淡染する。細胞束縦断部ではノイリノームや滑平筋腫様に, 短紡錘形細胞部では線維腫様にみえる。しかし核の柵状配置はみない。その外にやや大きい不正円形卵円形細胞で核もまた同形で染質少なく淡染状の類上皮細胞に似た細胞の小群が所々にあって, 大抵小血管を囲みまたは一部接着しておる。発現は多くないが稀でなくまたこの細胞から紡錘形細胞への

移行像もある。細胞の渦巻配置（渦巻像）も諸所中等数にあるが多くはない。核分割像はみない。線維の發育ははなはだ悪く v. Gieson, Azan-Mallory, 鍍銀法等でみてもほとんど全部に細胞間線維はない。わずかに血管周囲に細網状に出ておるのみ。砂粒体も一般に小形円形で長柱状はなく綺麗な層重像も往々ある。小血管腔内の濃縮蛋白様物が基質と思われる像もある。大抵小血管と関係がある像が多い。上記の組織像と腫瘍発生部位とから髄膜腫の内皮腫型とした。

第Ⅱ例 竹〇み〇, 59 歳, 女, 臨床録: 約 1 カ年前より歩行障碍（力が入り難い）が現れ漸次増強, 坐骨神経痛様疼痛を伴いついに臍部以下の痛覚及び温覚麻痺を来し, 軽度運動麻痺を伴う。Brown-Sequard 氏症候なし。腹壁反射, 下肢腱反射亢進, 足搖搦 (+) 及び各種病的反射出現す。便尿排泄障碍なし。その他貧血・軽度羸瘦以外に全身所見に特記事項なし。脊柱の勁直・変形・叩打痛・圧痛等もなく, Myelographie で脊髓外硬膜内腫瘍と診断。手術所見: 腫瘍は第Ⅱ~Ⅲ D で背側硬膜内面に附着し拇指頭大卵形鋭界状なるもこの腫瘍を中心に硬膜内面約胡桃大が鬱血浮腫状に肥厚す。脊髓その他と癒着なきも脊髓は前下方に圧迫され高度の萎縮を来す。腫瘍摘出に当り余りに硬く, 小さく砕きながら取った。碎片はいずれも硬く, 灰白色で表面細顆粒状凹凸し全体が砂粒集塊状に硬い。組織像: 大豆大碎片から作った小切片で大小形の砂粒体が多数に出て切片の半分以上を占める。索網状細胞部の像は 1 例と同じだが類上皮細胞群はみない。渦巻体は少数にある。これは髄膜腫の内皮腫型の砂粒体発現著明な砂粒腫型 Psammomatous type と認めた。

総括: 両側共臨床的すでに脊髓外硬膜内腫瘍と診断された手術材料で組織像は髄膜腫である。組織像に特異なことはないが脊髓部腫瘍は稀だから統計的材料として略記した。

	年 齢	性	経 過	発 生 部	大 き さ	組 織 像
Ⅰ例	52才	女	約半年	Ⅹ~Ⅺ 胸椎部	細長 2 倍 指頭大	内 皮 腫 型
Ⅱ例	59才	女	約 1 年	Ⅱ~Ⅲ 胸椎部	拇 指 頭 大	砂 粒 腫 型

87. 胸廓を破壊して皮膚上に膨隆せる 14 才男児の巨大なる 特徴ある肺癌剖検例

大森亮英, 野口能正, 甲斐一郎 (東京医科大学病理学教室)

An Autopsy Case of Huge, Immature Carcinoma of Lung in a 14-Year-Old Male,
Penetrating the Chest Wall and Protruding over the Skin of Breast
RYOEI OOMORI, YOSIMASA NOGUCHI, ICHIRO KAI

本剖検例報告の意味は一方, 少年に肺癌が発生したという事実, 他方その組織像が若干特徴をもち, かつその發育能力とその破壊性が目ざましいという事実の両者に求められよう。臨床的に縦隔洞のせいぜい畸型腫または肉腫しか疑われなかった経歴もいささか示唆にとむ。古来

の広汎な肺癌研究成果の裡から若年者のそれを拾い出して参考に供すると次の如くなる。(1) Fischer によると 7616 例の肺癌中 40 歳以下は 11% で 10 歳以下は僅かに 7 例、若年者では女の右肺が遙かに多い。(2) Koch では最も若い肺癌は 26 歳の者に見られた。(3) Businco の 14 年間 7000 剖検例中の肺癌 87 例では、最幼年者は 25 歳であった。(4) Willis の経験例 84 例中 20 歳以下はなく 29 歳の者が最も若い。(5) 注目すべき幼年者肺癌の代表は Field-Quilliam の 4 歳女、Hirsch-Ryerson の 5 歳男、Beardsley の 10 カ月の乳児、Dick-Miller の 9 歳の女、Gaustad の 13 歳の男等であろう。本邦文献に探ねてみても実に寥々たる有様である。

Age incidence はそれとして本例の如き激烈な破壊増殖能を具えたものはまず例外とみてよい。この点確かに知見を補遺するに足ろう。(大久保病院古賀部長に深謝する) 患児は 14 歳の男児、臨床診断は縦隔洞腫瘍、現症の全経過は約 9 カ月、梅毒陰性、マンツウ陽性、ほとんど平熱に終始。

初発症状は軽度の胸痛と呼吸促進で、程なく軽い咳がみとめられ医治を乞う。レ線観察によって左肺野の大半に及ぶ縦隔洞全部の大なる陰影が証明され、ともかく縦隔洞腫瘍の診断が予想された。穿刺すると何んとなくアテロマトスの粥状物質が得られ多胞性の感を抱く。食道造影にて食道が強く右方に圧排されており、試験照射に何等反応なく、発病以来 2 カ月目に摘出手術を受けた。しかしながら予想以上に巨大なため全摘に向って手の施しようなく、やむなく部分的切除にとどめる。切片所見は畸型腫を狙わせる線維性の部分にとんだものであった。その後、腫瘍は急速に増大したので 1 カ月後再手術施行。その際ほとんど大部分を別出したかの如くであったが傷口に気管支瘻が残存した。一時全身状況良好となり、2 カ月後瘻の手術を行なわんとせるに腫瘍の再増殖を認知する。爾後その発育と浸潤はとみにまし、一図に病勢は悪化の路を辿り、その後 3 カ月で胸壁をやぶり巨大に膨隆した状態で経過を終えた。遠隔転移は臨床的に全く見出されず、それは剖検により裏書きされた。局所のみ的高度の増殖である。血液所見は末期に貧血を示すのみ。Pancoast 型の定型的症状とまではいかない。患児に腫瘍の家族的負荷は欠如する。

さて肉眼的剖検所見を要約する。腫瘍は凡そ成人頭大、広汎に壊死に陥り軟化するが一部は逆に硬く、基本的成分は髄様の硬度、概ね脆弱ということもでき、灰白色を主調とする。左肺上葉から出発せることは明らかであって、気管からの追跡が有力な手掛りをあたえた。縦隔洞原発の肺野進入とは所見を異にする。もっとも胸腺附近にも浸潤はあるが大動脈や食道が腫瘍内に包埋されたという姿ではないからである。左肺上葉はそのまま巨大な腫瘍に化し、僅かに肺尖部や下縁の前後方に狭小な非侵入域をとどめるのみ。左肺下葉は明らかに腫瘍に浸潤されつつも大半圧迫無気肺の状況で保存される。問題は、胸膜から胸廓肋骨を数本に亘って破壊し胸皮肉上に大なる茸状の突出物として膨隆せるその連続的な浸潤性の著しさにかかわる。膨隆

部は暗赤色を主とし中央は噴火口状をなす。到底通常の考え方では **Bronchial cancer** のなれの果てとは思いがたく、肉腫が疑われ易い。侵されない反側の肺野には古い結核病巣の散布がみられる。確かに遠隔転移は全くない。更に他臓器に生来の形成異状を示さない。要するに左胸腔が完全に腫瘍をもって充満され余勢をかって胸壁を大規模に穿孔したものである。

組織学的所見は如何なるものであったか。腫瘍組織は部位により案外様相をかえ、約言すれば **myxomatous, fibromatous** の印象の主となる部分、上皮性細胞の概ね充実性に一部腺管様に配列した **medullary-carcinomatous** の部分、両要素の相訴衷せる部分、の三域が見出される。正しく表現して畸型腫の相貌はなく、縦隔洞原発の種々なる肉腫とも識別は困難ではなかった。上皮性成分域では個々の細胞は、大体充実モザイク状に一部 **abortiv** な腺管状に一部は更に表面を被覆するが如き有様に増殖し、中等大の多角形または円形を元型となし、かなり **allomorphic** で、核色質に乏しく、しばしば原形質は **vulnerabel** かつ豊富で、**syncytium-like cluster** をなし、一見 **seminoma** を彷彿とさせることもある。典型的な高い円柱上皮による **adenomatous** の構造はほとんど見られぬ。巨細胞に乏しく核分割像も多くない。**Mutation** の具合はともかく余り多型性はなく **alloplasia** は弱いのかもしれぬ。思いの外単調ともいえる。**Stroma** に当る部分は領域毎に変化し、上記の実質細胞成分に乏しい所は、そのまま前記の **fibromatous, myxomatous** の部分に合致する。余等は混合腫瘍(その梓付けは厳密な再吟味を要するが)としてこのものを考えたいというのではなく、上皮性成分が、極めて高度に **desmoplastic** または、**Mesenchymverjüngend** に働いた特徴ある型式と一応考え、その意味では、増殖した水腫性結合織や幼若線維芽細胞群はいわば上皮によって **induzieren** されたものとみなしておく。本腫瘍に含有された結合織増殖成分の量如何では、もちろんこれら間葉成分を上皮成分とともども腫瘍の実質的なものとするのに遠慮はいらないであろう。事実ほとんど **myxomatous** にみられる部分内に丸で胎生期の肺気管支原基にも類似したものを少数見出したが、これを今増殖せる主実質細胞と全く別格に解釈しなくともよいのではないか。ごく原始的な **alveolar cell cancer** をまねたといえる所もなくはなかろう。未熟な、間葉への **induction** のつよい特徴ある肺癌と結論して間違いない。なお左肺上葉の全く癌化した巨大膨隆物の一端に残留せる肺組織には多数の小結核結節が存していたのでこの肺は癌と結核との共存例にもなった。しかしもちろん両者に因果は照らない。

88. Muco-epidermoid 型腫瘍を合併せる耳下腺の両側性 Papillary
Cystadenoma Lymphomatosum 田中 昇, 陳 維嘉

**A Case of Bilateral Papillary Cystadenoma Lymphomatosum (Warthin's
Tumor) of the Parotid Complicated with Muco-epidermoid Tumor.**

NOBORU TANAKA, WICHA CHEN

(Department of Pathology, Japanese Red Cross Central Hospital, and Department
of Pathology, Tokyo Medical and Dental University.)

Of the tumors of the salivary glands cases of papillary cystadenoma lymphomatosum, which are called by various names as adenolymphoma or Warthin's tumor, are relatively rare growths. Comparatively many cases of Warthin's tumor have been reported in America, while by our survey (Matsushima, Kimura) reports on this tumor in the Japanese literature are few. Of the 180 cases gathered by Tomsom and Bryant in only 10 cases was the tumor bilateral.

Recently we experienced a case of a bilateral papillary cystadenoma lymphomatosum with interesting findings, namely, co-existing muco-epidermoid tumor on the border of the parotid gland.

Case Report: Clinical course: K.S., a man 55 years old, had since 15 years ago a polypus nodule on the lateral side of the right neck, which had no relation to either trauma or inflammation and which grew up slowly without pain below the right parotid area with a wide base. Since November, 1952, two tumors appeared on the opposite side, one immediately anterior of the left ear and the other below the former. Thereafter, these tumors gradually became enlarged. On December, 1952, he was admitted to our hospital, and removal operations were performed successively.

Findings on operation materials: The removed tumor of goose-egg-size from the right side was distinctly encapsulated by a fibrous connective tissue and was of elastic consistency; it weighed 125 g and was 8×5×3 cm in size. Two other tumors of walnut size, one weighing 12 g and measuring 4×1.5×1.5 cm (upper) and the other smaller one weighing 7 g and measuring 1.5×1.0×0.8 cm (lower), were removed from the left side. On cutting, the greater part of the surface of the tumors, except the left upper subcutaneous one was composed of yellowish solid parenchyma with a grossly lobulated pattern. In the center of the parenchyma of the tumor irregularly shaped long and slender cysts were seen. Some of the areas revealed a multicavernous formation varying up to rice grain size, containing a mucoid or colloidal fluid. On an edge of these tumors a small parotid tissue was strikingly separated by a fibrous connective tissue. The upper left tumor revealed various features; medullary, mucoid-caseous or fibrous compact areas, including several cysts of up to bean size with mucoid hemorrhagic or colloidal contents. On the margin of this tumor, a slender parotid tissue was seen. It seems that the tumor apparently arose from within the subcutaneous layer.

On the edge of this tumor was a thub-tip-size neoplasm, closely resembling the other afore-mentioned tumors. Diffuse hyperplastic proliferation of the sebaceous glands was conspicuous in the covering squamous epithelium.

Histological examination: All of the tumors, except the left upper subcutaneous one, consisted of a more or less intimate admixture of lymphoid stroma and of a characteristic epithelial element which forms tubules or lines the cystic spaces showing a branching intra-cysto-papillary picture. Occasionally, the epithelium was arranged in double layers, comprised of a superficial regular palisade of tall columnar cells, having a distinct bright eosinophilic cytoplasm, and a second row of polyhedral cells. In some areas the epithelium consisted of more than two layers, but the metaplasia of the usual columnar epithelium to the stratified squamous epithelium was not observed. In the cytoplasm of these epithelial cells, not so abundant, distinct fine eosinophilic granules were found which mainly tend to gather near the luminal side of the cytoplasm, revealing positive PAS reaction. There were no ciliated epithelial cells found anywhere. Occasionally true goblet cells were found. Among these ordinary epithelial foci, several tubules composed exclusively of eosinophilic cells were found. Namely, the cytoplasm of this tubular epithelium revealed dense oxyphilic granules and was rather strongly stained with PAS and mucicarmine. The nucleus of the columnar epithelial cells was of oval shape staining rather deeply with hematoxylin with a pycnotic nature and located in the luminal one-third of the cell body, as a rule. The nucleus of the polyhedral cells was rather large and in majority of the cases was situated near the basement membrane. In the solid epithelial areas, the epithelium showed a medullary and/or a tubulo-trabecular pattern.

The evolved stroma, supporting the epithelial tubuli, trabeculae or cyste, were composed exclusively of lymphoid tissues containing prominent lymph-follicles. The stromal lymphoid tissues in the neoplasm had no tendency of showing the essential characteristics of a lymph node (sinus, medulla, capsule). Sometimes, dense fibrous stromas were observed particularly in the adjacent areas of the subepithelial layer, occasionally tending to hyalinising. The tubular or cystic lumina contained mucous substance which seemed to be produced from the tumor epithelium, staining deeply with PAS and mucicarmine. Aside from its secretory function, it seems that the epithelial element composing the neoplasm apparently resembled that of the parotid ducts.

The most interesting finding in our case report is the complication in the left upper tumor of the growth of the muco-epidermoid tumor, which seemed to be separated from Warthin's tumor and grow from within the parotid into the subcutaneous layer. The cells composing this tumor are clear and of columnar shape forming the tubuli and containing dense mucoïd secretion in the cytoplasm. PAS and mucicarmine staining were strongly positive. Some of these adenoma foci tend to mucoïd degeneration, being surrounded by granulomatous tissue including

several foreign body giant cells. Some parts of the clear cell tumor area are medullary and alveolar, being composed of epithelial cells with dense fat granules in the cytoplasm and thereby resembling a sebaceous adenoma.

Discussion: There is no doubt from the histological features that we have here a case known today as a papillary cystadenoma lymphomatosum of the parotid. Regarding the histogenesis of the neoplasm, three opinions have hitherto been accepted by the authors as follows: 1) Albrecht and Arzt (1910) first described it and noticing the close resemblance of the epithelium of the tumor to that of the salivary duct, finally separated it from the branchiogenic and dermoid cysts. 2) In 1923, Nicholson reported the first English case, describing the tumor as adenomas of the heterotopic salivary gland duct in the periparotid lymph nodes. This opinion was accepted by Chivitz, Neisse, Loewenstein, Thaysen, Bairati, etc. These writers supported this opinion by histological examination for the following two reasons: a) Small salivary gland ducts are found in the neighboring lymph nodes. b) There is a striking similarity between the epithelial lining of the ducts of the parotid and the tumor epithelium. Recently, Tompson and Bryant also recognized this fact in their developmental study and considered that the stromal lymphoid tissue may be the result of the inflammatory lymphoid aggregate. 3) Some authors (Wenglowski, etc.) considered it as the branchiogenic or thymopharyngeal anlage origin. According to Sternberg, Askanazy's opinion was that the neoplasm may arise from the "Kiemengangsepithel" and described it as "Adenoma branchiogenesis cylindrocellulare cysticum".

The question is whether to consider the co-existence of a mucoepidermoid tumor in our case as a monistic origin, Warthin's tumor being included in it, or to consider it as a dualistic origin, namely as a complicated tumor. Concerning this problem including the histogenesis we have no data now to express an opinion on the morphological features from this case. We would like to make a report at a later date after further research.

89. 前立腺及びその他の臓器に轉移した胃癌の一部検例

青木秀夫, 市場邦通 (奈良県立医科大学病理学教室)

An Autopsy Case of Gastric Cancer Metastasized to the Prostate and Other Organs HIDEO AOKI, KUNIMICHI ICHIBA

胃癌が前立腺に轉移したと思われる一部検例を報告する。

臨床事項: 64歳男。公吏。昭和26年2月下腹部膨満感, 4月より歩行困難, 排便時疼痛を訴える。10月胃癌並びにその直腸転移の診断の下に胃切除。12月指診により直腸前壁に雞卵大の腫瘍をふれ, 人工肛門を造る。27年4月下旬, 前立腺は雞卵大, 板状硬, 表面凹凸不平顆粒状, 小囊様組織をふれ, 周囲組織と固く癒着し, 圧痛あり, 肛門より寒天様分泌物を出す。

前立腺への転移癌と診断 その後前立腺腫瘍は漸時増大し、輪状に直腸後壁にまで拡張し、直腸狭窄が強くなり、直腸の疼痛及び分泌物が増す。8月睪丸摘出術施行、9月初より39°Cに達する弛張熱、左股関節の運動時疼痛、左鼠蹊部腫脹を来し9月30日死亡。全経過中尿所見は異常がなく、排尿障害もない。また27年2月よりX線照射及び女性ホルモンの連日注射を行う。

胃手術所見及びその組織学的所見：大網は巻返し、胃大彎側幽門近くに小児手拳大の硬い癌腫あり、胃大彎部は横行結腸と固く癒着するも移動性は比較的良い。胃周囲淋巴節は数個腫脹する。胃、横行結腸の一部及び淋巴節は共に切除。組織像は主として円柱状で一層に配列する癌細胞が異所性に腺構造を呈し、一部は乳嘴状発育をなし、定型的な腺癌である。更に周囲結締織内には癌細胞が散在し硬性癌の像も見られる。

病理解剖学的診断：1) 肝、横隔膜、脾、小腸、肺における癌転移、2) 直腸狭窄を伴える前立腺肥大、3) 甲状腺結節形成、4) 胆嚢結節形成及び胆石症、5) 胃切除、胃空腸吻合術、人工肛門、両側睪丸摘出、6) 腰筋膿瘍、7) 肺浮腫、8) 中等度左側腎水腫、9) 心、肝、腎の褐色萎縮、10) 動脈硬化症、11) 全身貧血。

肉眼所見の摘要：腹腔には異常液なく、胃は噴門側約1/3残存し、人工的に胃腸吻合あり。前立腺は肥大し、左葉は雞卵大となり、更に輸尿管口を含む膀胱壁、ダグラス氏窩及び直腸に及び、板状硬、断面は灰白色。直腸は肛門より約7cmの部で硬く狭窄し、壁は約1cmの厚さに肥厚、直腸粘膜は著変なし。肝は右横隔膜面に表面凹凸不平の手拳大、断面灰白色の腫瘍あり、一部横隔膜と癒着する。その附近の横隔膜下面に豌豆大より雞卵大までの灰白色の結節が多数存在する。脾被膜下に豌豆大の結節1個存在する。小腸では十二指腸空腸曲より2m、肛門側に小指頭大の潰瘍あり、腸間膜淋巴節は2個蚕豆大に腫脹する。左肺上葉に帽針頭大の小結節数個を認める。胆嚢には拇指頭大のビリルビン石灰石1個存し、底部に小指頭大、弾性硬の結節がある。甲状腺は大きさ著変なく、断面に帽針頭大の灰白色の小結節数個存在する。

組織学的所見：前立腺は一部硝子化せる結締織が発達し、その間に癌巣を形成する。癌巣は円柱状もしくは方形の細胞により腺構造を呈するか、あるいは腺構造が不明瞭である。それらのうちには中心部は広範囲に壊死に陥るものと並びに前立腺小体らしきものが認められる。更に腫瘍細胞は膀胱の筋層及び直腸粘膜下に浸潤する。肝の腫瘍はよく発達した結締織に包まれた癌組織にして、肝実質との境界は明瞭である。その組織像は前立腺のそれに類似し、横隔膜結節もまた同様の所見を呈す。脾では被膜下に結締織で被包された癌組織が存在し、類似の組織像を呈する。小腸潰瘍部では粘膜下より筋層にかけて、腺腔を形成しない短円柱状または方形の細胞よりなる癌巣が存在する。肺の転移巣は小さい。その周囲に結締織の形成が軽く、壊死も見られない。胆嚢の結節は主として円柱上皮よりなる腺構造が異所性に見られるが異型を認めず良性腺腫の像である。甲状腺の小結節は結締織で被包され、中に大小種々不規則な腺腔

を形成し、その上皮は一層の方形または扁平な細胞で中にコロイドを有するものあり、良性腺腫の像である。

以上の所見より、胃切除時すでに胃周囲淋巴節への転移、及び胃と横行結腸との癒着があることより胃癌が前立腺及びその他の臓器に転移した症例と推察される。前立腺癌は Willis によれば男性癌死亡の約 10% に当り、長与、有光によれば 0.45~0.6% である。前立腺への癌転移は一般に稀で Lubarsch は胃癌 2738 例中 2 例、河内野によれば 94 例中 1 例の転移を見ている。悪性腫瘍の併発頻度は全悪性腫瘍の約 1% に当る。本例の前立腺癌の組織像は、癌細胞の形態及び配列が胃癌のそれと多少異なり、更に前立腺小体らしきものを認める。これらの所見を胃癌からの転移癌としての組織的修飾と見做すか、あるいは原発性多発と解するかは単に組織学的所見のみからの決定は困難と思われる。なお胆嚢腺腫は胆石の存在並びにそれによる慢性炎症が発生の一因であると考えられ、甲状腺腺腫は組織畸型に基くものであろう。一部検例において胃癌の稀有なる転移、並びに他臓器における良性腫瘍の発生する事実は興味あることと思われる。

90. 腸管の彌蔓性ポリープ性転移及び肝臓並びに脾臓に所謂癌症

(Carcinose) を認めた胃癌の一部検例

梅村慎一郎、本間愛子、宮野敏治・(日本大学医学部病理学教室)

An Autopsy Case of Gastric Cancer with Diffuse Polypoid Metastasis of Intestines and the So-called Carcinosis of Liver and Spleen.

SHINICHIRO UMEMURA, AIKO HONMA, TOSHIHARU MIYANO

胃癌は癌腫の中でもその主位を占めことに高年者においては日常しばしば経験する処であり、その転移も特定の臓器を除いては身体各所に起ることは周知の事実である。その転移巣は形態学的に大別して巣状のものと、彌蔓性のものすなわち Carcinose とに分けられその中われわれが日常遭遇するものは前者であり、彌蔓性のものは極めて稀であることはすでに成書の教うる処である。本例はその転移巣において極めて興味ある様相を示した一例である。

臨床事項 54 歳の男子、会社員、全経過約 1 年 10 ヲ月、昭和 24 年 8 月頃より食欲減退が起り急速に衰弱を來たし、同年 11 月頃よりは心窩部に蠕動不穩を触知し同時に食物の通過障害を認めた。当時某医に慢性胃炎、某病院にて幽門狭窄の診断を受け、翌昭和 25 年 2 月通過障害は次第に高度となり、3 月某大学病院で胃癌の診断の下に胃切除手術を受けた。其後上記症状は輕快し、5 月 30 日退院、8 月より出勤を始めた。昭和 26 年 3 月中旬血便、下腹部の疼痛、肝臓部の不快感を訴え再び衰弱し始めた。3 月頃より食欲不振を覚え 4 月 20 日再度血便あり以後就床、昭和 26 年 6 月当板橋病院を訪れ、胃癌再発の診断の下に入院、以後専ら对症治疗を行いその間症状は一進一退のまま同年 6 月 23 日再発後 3 ヲ月で死亡した。

剖検事項 病理解剖学的診断 1. 胃体部、幽門部の手術的切除による欠除状態及び胃残部と空腸上部との手術による吻合状態 2. 剣状突起下臍直上正中線に存する一条の直線状手術創痕及び臍右斜上方に存する母指頭面大癰痕性陥凹部 1 個 3. 噴門部及び胃底部小手拳大の切除残部における強い癌性浸潤及び胃壁の中等度の肥厚 4. 転移巣 1) 腸管のほとんど全域に亘り粘膜皺壁に一致した米粒大乃至半米粒大に至るポリープ状の無数の丘状乃至結節状転移形成 2) 心外膜、肋膜、腹膜における小豆大乃至半米粒大結節状転移形成 3) 横隔膜両面における雞卵大斑状乃至大豆大より米粒大に至る結節状転移形成 4) 肝門部、脾、大網、横行結腸の間におけるほぼ手拳大の塊状に融合せる癌性浸潤巣形成 5) 臍周囲皮下における大豆大結節状転移形成 6) 癌性浸潤による全腸間膜の雞卵大に及ぶ塊状腫瘤形成 7) 食道粘膜における類表皮化様外観を呈する半米粒大多数性転移形成 8) 脾臓並びに肝臓における組織学的に始めて確認し得た彌蔓性転移形成 9) 組織学的に認められた心筋間質内に散在するロイマ小結節様の転移形成 10) 肺実質内に並に肺門部リンパ節において組織学的に認められた少数の転移巣 5. 両肺全葉における大豆大乃至半米粒大に至る散発性の被包された滲出性結核性病巣並びにその周局性炎 6. 軽度の気管枝カタル 7. 腹水症(腹水液: 750 cc の淡黄色やや濁濁) 8. 全身の高度の貧血及び軽い瘦 9. 両下肢の中等度の浮腫。

主要なる組織学的所見 上述の各転移巣における組織像を通覧すると、本例の癌細胞は大体類円形の核質に富む比較的大きな細胞で一部は印環細胞と化し到る処でほとんど肉腫様の彌蔓性浸潤を示して全体としては退形成の強いものであるが、一小部分では明らかな腺様構造が認められる単純癌の範疇に入るべきものである。1. 消化管: 胃残存部は粘膜より漿膜に亘る全層において強い彌蔓性癌浸潤が認められ、腸管のほとんど全域に及ぶポリープ状の結節に一致して癌細胞が粘膜層に浸潤し、しばしば結節状に集団を形成し処により粘膜炎を破壊し、粘膜下層より筋層に及ぶ癌浸潤と連絡を示している。リンパ濾胞内にも癌細胞を認める。2. 肝: 肝門部及び被膜下の一部を除いては小葉構造はほぼ正常を保ち、ほとんど肝全域に亘って Sinusoid 内に単一癌細胞乃至数個の癌細胞群が宛かも骨髓性白血病性浸潤のように散在しているが葛氏鞘には癌浸潤を認めない。3. 脾: 脾門部、被膜、脾材並にことに濾胞動脈を中心に脾髄索には広汎に亘って癌細胞の浸潤が認められる。脾髄索の癌性浸潤と並行してそこには線維症が起りことに濾胞動脈を中心として強い線維化が認められる。リンパ濾胞はその周辺における脾髄索の癌浸潤により著しく萎縮性である。なお極めて稀に静脈洞内に游離性の癌細胞群を見ることがある。4. 心臓: 心筋間質小血管周囲に数個の癌細胞から成るロイマ小結節様の転移が散在性に認められる。5. 肺: 線維性に被包された滲出性結核性病巣の周辺並びに肺間質に癌細胞が認められる処もある。なお肺門リンパ節にも結核性病変と癌転移が見られる。

総括 肝は癌転移の最も起り易い臓器であり、肝の転移巣は通常肉眼的に認め得る結節状を形成するのが普通であるが、本例の如く広汎な領域において組織学的に初めて確認し得る転移

を認めることは極めて稀で本邦においても長与、武藤、影山等による僅少の報告があるのみである。更に脾臓は転移巣としては一般に珍しいものであるが、肉眼的に全く認められず組織学的に確認し得た転移は非常に稀である。すなわち本例と同様な転移を Geipel は 130 例の脾転移中 1 例に、Biasi は 960 例の脾転移中 2 例に認めたに過ぎない。従ってこのようなことはいささか稀な脾転移の中でも就中少いものである。

本例における脾転移の成り立ちについてはまだ検討の余地があるが Biasi の分類による第 3 型すなわち逆行性淋巴行性の転移形式を最も濃厚に疑う。その他腸管、心間質等の所見も珍しいものと思われる。何れにしても本例において癌細胞は専ら組織間隙を浸潤しその転移諸臓器の正常像をほとんど破壊していないことは興味ある事実である。

以上本例はその転移巣においてはなほ珍しいのみでなく幾多の興味ある問題を提供している 1 例である。

91. 巨大粘液塊を作れる S 字状結腸癌の 1 例

龜井悦郎，影沢輝吉（日本医科大学病理）

An Autopsy Case of the So-called Pseudomyxoma Peritonei Produced from Sigmoidal Cancer. ETSUO KAMEI, TERUKICHI KAGESAWA

臨床像： 高〇正〇，37 歳男。家族歴特記事項なし。生来健康。昭和 19 年満洲兵役中右肋膜炎（湿性？）にて 2 カ月間入院。26 年 12 月頃より寝汗微熱腹部膨満あり，27 年 2 月 2 日入院，ストマイ注射を始む。腹部ことに廻腹部に抵抗あり。軟便に暗赤色血液を混ず。4 月始めより右下肢に疼痛性浮腫あり。腹部膨隆漸増し，中下腹部に 2 倍手拳大腫瘍を触るが圧痛なし。4 月末胸水穿刺（800 cc）。6 月には腫瘍は限局性となり，6 月 22 日（全経過約 7 カ月）心臓衰弱にて死亡。

主剖検像：（1）全腹腔を充滿する大粘液塊形成。（2）結腸 S 字状部小鶏卵大粘液様結節 1 個。（3）腹腔内リンパ腺，大網，腹膜大部分の粘液化。（4）前腹壁筋層内への強い粘液状浸潤。（5）肝褐色萎縮と被圧迫状。（6）両腎の圧迫扁平化と中度の混濁及び左腎中度の水腎症。（7）右肺一小部限局性線維性癒着と胸水（黄褐透明液 350 cc 貯溜）。其他略。

腹部膨満強く（腹囲 80 cm）開腹すると大粘液塊が全腹腔に充滿し上下は横隔膜から耻骨部に，前後は前腹壁皮下から後腹膜に接す。前腹壁筋層は粘液物浸潤強くほとんど消失状，取出した粘液塊は 40×30×26 cm，10.5 kg でその中に肝，脾，膵，腸管，胃等が包埋せらる（計測は包埋のまま）。両腎は粘液塊後面に軽く癒着した左腎は中度水腎様。粘液塊外表は均等な粘液性膜様だが内部には指頭大〜クルミ大粘液塊が游離状，集塊状に，また一部は中の諸臓器面に附着状に包蔵されておる。腹膜面は一般に充血強し。肝，脾は全く粘液塊内に埋没し肝は左方から圧せられ右に偏在する。肝，脾共に被膜破潰なく実質内に粘液塊侵入はない。腸管は相互

に粘着し切開くと小腸粘膜は充血の外異常なし。廻盲部も結腸も異常はないが虫垂は粘塊中に埋没し所在不明。S字状部口側に1個の小鶏卵大やや鋭界性花野菜状粘液様結節を見た。

組織像 (文中略字, T 腫瘍, M 粘液) : どこも全く同じで大部分は細い線維索が不正形網膜状に胞巣区劃を示し, 網膜内には淡赤染稀薄液状物を容れ細弱線維様物や小碎片状物が少量に混在するので純漿液でないことが判る程度。間質線維索に沿ひ T 細胞が数層に並び細胞索の網膜内に M 様物があるような像で, あるいは細胞列が剝脱して種々の形の細胞索が M 様物中に浮游状なるが, かかる細胞の核は大抵崩潰状を示す。細胞殆無か極小ない所も多い。T 細胞は形質細胞前後の大きさの小形で不正円形卵円形で胞体は淡赤染やや鋭界状だがやや不明の者もある。核も小円形卵円形で染質多く濃紫染し核仁は不明。分割像はほとんど無く核濃縮や崩潰は小巢状に所々に見る。M 塊切片の一部に少数の細胞が短紡錘形で多少円柱形を思わせる者がある程度で, T 細胞は大体同大同形で悪性 T としては小さい細胞である。印環輪細胞はほとんど無く M 染色で M 様物は淡赤染し一小部糸状に中度赤染。T は肝, 脾の被膜を突破せず表在性。膵も T に包囲せられるが腺内侵入なく胃も壁内侵入はない。ただ結腸の S 字状部 (S 部と略) では腸壁を通じて粘膜面から腹腔内 T に連続する像を見た外に重要な所見があった。S 部の T 部では壁全層が T 浸潤で正常像は全く乱れておる。粘膜一小部に正常像があるが一部には長円柱上皮の不正多層多列状になった腺癌像があり, またその一部には腺癌から上記の小さな T 細胞への移行像がある。腺癌像は粘膜下織にはないが小細胞は深層に侵入して粘膜に近い所では單純癌に似た像を示し, 深部筋層から腹膜面にかけては上記の像となる。腺癌部の長円柱上皮が漸次短くなって M 塊部に見た小形 T 細胞になる移行に至る所に見た。

考按 : この T の肉眼像は *Pseudomyxoma peritonei* といえるが組織像は粘液癌である。本例では印環輪細胞がないことと虫垂が全く不明なことから虫垂の *Myxoglobulose* が崩れたことも考えられる。また M 塊部の小形細胞の形からは母組織の判定は難しい。幸に本例では S 部に T 塊があり腺癌像から M 塊部像への移行が良く判る。従って S 部原発の粘液癌と思う。T 細胞の形態や分割像の少ないこと等から悪性度は余り強くはない。ただ広範な腹腔内散腫による大 M 塊の形成は患者の栄養不良を早めたと考える。

92. 先天性多発性汗腺腫より発生せる男子左乳部腺乳嘴腫の1例

丘 其福 (横浜医大病理), 張 紹淵 (鶴岡市張医院)

A Rare Case of Cancer of the Left Breast.

KIFUKU KYU, SHYOEN CHO

原発性汗腺乳嘴腫に関する報告は比較的少ない。われわれは 42 歳の男子で左乳房部, 胸骨部, 左上膊後面, 左肩胛部等に多発せる先天性表皮性母斑の中左乳房部よりほぼ拳大半球状

広基性腫瘍を発生し、組織学的には汗腺々腫を母地として発生した腺乳嘴腫であると見做すべき症例を経験したのでその概要を報告する。

症 例

臨床的事項：42歳の男子で生来表皮性母斑の他著患を知らず。母、同胞5人健在、子女4人何れも健在、嗜好として酒5合、煙草日に15本。既往症として生来前乳部、胸骨部、左上膊後面、肩胛部等に広汎性淡褐色絨毛状の表皮性母斑が多発している。1952年1月頃より左乳房部の母斑が一部崩解して潰瘍を形成し、乳様分泌物が出るようになったが臭気、疼痛共になく放置していたという。潰瘍形成後は次に第腫瘤状に増大し、分泌物も暑気はなはだしき時及び飲酒時に増加し、夜間より昼間に分泌多量を認めると。なお多汗症を訴えていた。同年6月頃より分泌物が著しく増し、下着が濡れるのが目立つようになり、8月1日に来院。当時の分泌物は透明水様物であった。

局所々見：左乳房部に乳嘴を認めず。乳嘴部から左肋骨弓に亘って懸垂するが如き広基性の手拳大半球状の表面大小顆粒状乃至疣状外観の著しい褐赤色、弾力性張靱に触れる腫瘍が認められる。この腫瘍に続いて上内方及び胸骨部、前頭部下端まで、上外方は腋窩部に亘り更に背部においてもまた左肩胛部、上膊後面等に広汎性乃至帯状淡褐色絨毛状の表皮性母斑が見られる。腫瘍よりは分泌物多量流出するも悪臭なく水様性液体である。腫瘍周囲の静脈はやや怒張す。大胸筋とは移動性があって圧痛、膊動、熱感共にこれを欠く。血液所見として赤血球386万、白血球7,900、血色素81%（ザーリ）、赤沈速度はやや速進す。21/1時間、62/2時間、87/24時間。白血球；好中球62%、単球2%、好酸球3%、淋巴球33%。梅毒反応は陰性にして他の性病もこれを否定す。

剔出標本の肉眼的所見：（ほぼ手拳大半球状の腫瘍で広基性茸状に胸壁から突出し、表面は凹凸不平、大小結節状及び顆粒状外観著しく顆粒及び結節表面に白色過角化症著明なる部は強靱に触れるも、非角化部は微細絨毛状で比較的柔軟に触れる。腫瘍断面は一般に1乃至2厘の厚径を算する灰白色髓様の腫瘍組織で一般に結合組織及び脂肪組織とは比較的鋭利に境せられている。結合組織内には雀卵大腫瘍組織結節を一部に認める外、肉眼的に浸潤性發育は著しくない。腫瘍周囲皮膚は淡褐色極めて微細顆粒状乃至絨毛状外観著しく断面において真皮の肥厚が著しい。

組織学的所見：左乳房部茸状腫瘍は長短楕円形の色質に乏しい1個の核仁を有し、原形質の少ない円柱上皮細胞が数層多列性に配列し極めて強度の乳嘴状絨毛状増殖を示している。腺管形成の傾向はほとんど見られない。従って一般に同時に増殖した間質結合組織の表面に腫瘍細胞が並列し、更に表面に向って乳嘴状増殖を示し相接する乳嘴状増殖腫瘍細胞とが融合して充実した細胞集簇を認める部が多い。この充実性集簇を示す腫瘍細胞は円形、楕円形核を有し好酸性原形質を富有し、所により少量の角硝子質顆粒及び紡錘形細胞の同心性層状配列を採り、

角化重層扁平上皮への化生像を認め得る。一般に腫瘍細胞の間質内への浸潤性発育を認め得ない。異型性、多型性等退形成の著しくない点乳嘴腫の像である。腫瘍表面においては多列性円柱上皮は角化扁平上皮への移行を認める。間質結合組織には夥しい形質細胞の浸潤があり、毛細血管の拡張、充血、潰瘍形成部においては白血球の浸潤を認める。腫瘍の広基性に乳房部に続く部の結合組織には汗腺及び特に排泄管の腺腫性増殖があり、また管腔の拡張、上皮細胞の腔内への乳嘴状増殖等を認め漸次腫瘍組織への移行を認めしめる。一方乳腺の排泄管が嚢状に拡張し僅かながら腔内への乳嘴状増殖を認める所もあるが、これらは腫瘍細胞へ移行する像を見ない。腫瘍に続く前胸部、肩胛部及び上膊後面等の帯状乃至広汎性淡褐色絨毛状病巣は表皮の乳嘴状増殖、基底細胞内黒素の増加、真皮結合組織の増殖、汗腺及び排泄管の増殖が認められ特に腫瘍に接する部において著明である。なお真皮下結合組織にも主として細小血管を中心として形質細胞の巣状増殖が散在しているのが認められる。

以上の所見から先天性多発性汗腺腫より発生した腺乳嘴腫で特に腫瘍の大部を占める乳嘴腫の発生母地を排泄管上皮と考え *Hydradenoma Papilliferum* に属せしめ得る。

93. 睪丸部に原発した滑平筋肉腫の1剖検例

宗 謙治 (岡山大学病理学教室)

An Autopsy Case of Primary Leiomyosarcoma of the Testicular Part.

KENJI SO

一般に睪丸部に原発する筋原性の腫瘍は稀有なものとされているが、特に滑平筋性のものはなほ稀れてあつて、睪丸自身に原発した報告を未だ見ず、欧米において副睪丸16例、精系2例の報告を見るが、本邦において未だその報告例を見ない。私は臨床的に睪丸癌と診断され、剖検により精系下部に原発したと思われる滑平筋肉腫が確認された1症例を得たので、ここにその概要を報告する。

症例 49歳、男性。臨床的事項 昭和20年12月、左側陰囊内容が無痛性に腫張し始め、次第に増大するので、昭和21年11月29日当大学皮膚科を訪れ、左側睪丸癌と診断され、広汎なる外陰切除術を受けた。しかるに25年5月手術創痕の中央に大豆大の腫瘤が再発し、次第に増大すると共に左側鼠蹊部リンパ腺の腫張を来すようになったので、再び根治手術と同時にX線深部療法を受けた。その後27年3月に至り上記手術創痕の中央に再び小指頭大の硬き腫瘤の再発を来した。これは急速に索状増大をなし、8月には小児頭大となった。今回はナイトロミンの注射及びX線深部療法を施行するも効果なく、遂に肺転移を来して11月17日死亡した。

病理解剖学的診断 1) 左側睪丸部に原発した滑平筋肉腫。2) 転移巣形成(肋膜・心嚢・前縦隔・横隔膜上縁・左肺上葉・左肺下葉・右肺上葉・鼠蹊部リンパ腺)。3) 両側嚢胞腎。4) 脾

脂肪壊死。5) 諸臓器の鬱血(肝・腎・脾・肺・胃・腸)。6) 体腔水腫(胸水・腹水・心嚢水)。

病理解剖学的所見概要 顔面浮腫状、皮膚は蒼白なるも、栄養は可良である。外陰は手術により欠如し、該部にほぼ球形の腫瘤がある。それは大いさ $18 \times 15 \times 11$ cm, 弾力性硬、凹溝により5部に分たれ、表面が概ね平滑である。尿道は腫瘤上面で右外側部に開口し、強く線維性に腫瘤と癒着するも粘膜面に異常がない。腫瘤断面は灰白色を呈し、線維性で著明な唐草模様を示す。組織学的に本腫瘍の実質細胞ははなはだ多様性を示すが、ことに非常に長く縦に伸展せる細胞が散見されることが特異であり、境界が比較的明瞭で、胞体並びにそれに随伴する線維が染色上 H-E でエオジンに淡染し、v-G で黄染、Mallory で赤染、Masson で紅染、Heidenhain では黒色に染出されるが、20 数個所の異なった部位より得た切片標本においていずれにも横紋・縦紋並びにその模倣像は認め得ない。核は桿状形・長方形を呈するものを多数に認め、境界が比較的明瞭で、クロマチンに乏しく淡明であり、2個乃至3個の核小体が明かに認められるものがある。これらの間に形態のはなはだ不規則な巨細胞が比較的多数散見される。斯様な実質細胞は束状をなして種々の方向に走り、互に相錯綜し、一部著明な渦状像・叢状像を示す。腫瘍細胞間に介在する結合組織線維は比較的乏しい部もあるがまた豊富なところもあり、染色上 v-G で赤染、Mallory で青染、Masson で緑色に染まり、硝子様均質性を呈し一部膠原化が著明に見られた。同様の性格を有する腫瘤は胸腔内において左肺下葉・前縦隔・横隔膜上縁・心嚢・左肺上葉・右肺上葉・左肋膜にもゴロゴロとした感じで雑然と多数認められた。これら転移巣は大小種々(豌豆大~超鷲卵大)で球形を呈し、組織学的には一般に細胞成分に富み、毛細血管形成が著明に見られ、外陰部腫瘤に比しより未分化の像を示した。

手術的に剔出された原発腫瘤の所見 原発腫瘤は新生児頭大で、ほぼ球形を示し、弾力性硬で、表面が概ね平滑である。陰嚢は腫瘤の右半分を被い、腫瘍性浸潤がなく容易に剝離される。陰莖は根部において腫瘤と線維性に癒着するも腫瘍性病変が認められなかった。右睪丸及びその附属物は右方に圧排された陰嚢と連続し、その右端に見出され著変が証明されない。右睪丸及び副睪丸は腫瘤の左端に近く深く腫瘍組織の中に埋没して発見され、強い圧迫萎縮に陥るも共に固有膜を有し腫瘍性浸潤がなく、精系下部は強度の浸潤が有り、該部の精管は全く腫瘍化を示した。その他腫瘍部の性格は上述再発巣と同一所見を呈する。

本例は臨床的に睪丸痛と診断され、二回根治手術を受けた後、小児頭大の腫瘤を再発し、広汎なる胸腔内転移を来せる左側睪丸部に原発した滑平筋肉腫の1例である。斯様な腫瘍の発生部位に関しては Kocher, Naegeli 等も述べているように腫瘍の増大につれてそれが不明瞭となるのは必然である。元来睪丸部の滑平筋組織としては内挙睪筋(総鞘膜内面・精管周囲に特によく發育し、更にそれに附随して睪丸にまで分布するところの精系血管の管壁にも証明される)がある。私がかかる正常滑平筋組織と腫瘍組織との移行像を明かに認め得なかったが、睪丸・副睪丸に著変を認めず、精系下部において精管壁の腫瘍化を証明し得たので本例がおそら

く該部の滑平筋組織に原発したものと考える。

94. 男子に発生した悪性絨毛上皮腫の一部検例

林 活次, 神谷敏郎 (名古屋市立大学病理学教室)

On a Case of Chorioepithelioma Malignum in a 36 Year Old Male.

KATSUJI HAYASHI, TOSHIRO KAMIYA

男子の悪性絨毛腫は極めて稀。この例は広範な転移を示した悪性絨毛腫の剖検例で、睪丸を原発としなお左後腹膜及び左側睪丸に各々別個に発生したと考えられる混合腫瘍を認めた。これら各種の新生組織発生に関し若干考察してみたい。

36歳男子。死亡11カ月前から左睪丸腫大、8カ月前から腹痛、左下腹部痛を訴う。死亡3カ月前左睪丸を剔出されたが当時左下腹部に鶏卵大の腫瘤あるに気付く。その後左下腹部痛、腰痛等激しくなり、腫瘤は漸次増大。当時尿のフリードマン氏妊娠反応(卅)、ヒステチン試験(+)。死亡1カ月前試験的開腹手術するに周囲と癒着し暗赤色脆弱、試験切除片により悪性絨毛腫と診断さる。その後悪液質加わり昭和27年11月3日死亡。

病理解剖的診断 (1) 左後腹膜腫瘍形成、左腎臓腫瘍組織内埋没、左水腎症。(2) 肝臓、肺臓、左肺門部リンパ節の腫瘍転移。(3) 血性胸腹水。(4) 心臓、脾臓萎縮。(5) 右腎臓脂肪変性。(6) 摘出による左睪丸欠如。(7) 左側腹壁に腫瘍組織浸潤を伴う手術創。

主要剖検所見摘要 左後腹膜の腫瘍組織は小児頭大で凹凸不整、色、質度は部位により区々である部では暗紫赤色で脆く出血及び壊死部を、ある部では灰白色、質度軟または弾性軟の髓様部等を認め、上方は左副腎、左腎臓を包埋し、前面及び外側部では下行結腸及び手術創部で腹壁と腫瘍性癒着をみ、内側は腹部大動脈、下部はダグラス氏腔内に侵入増殖している。左腎臓は後腹膜腫瘍塊内に包埋し一部腫瘍の被膜破壊実質内侵入をみる。左副腎も腫瘍内に埋没しているが実質に異常をみない。左右肺臓には鶏卵大乃至雀卵大の大体球形、境界明かな腫瘍転移を数個認め質度は大体軟乃至弾性硬であるが一部脆く壊死及び出血をみる。肝臓にも手掌大の同様の転移巣2個を認める。

摘出睪丸の内眼所見 鶏卵大、白膜に出血巣散在。表面やや凹凸不整、小豆大の囊腫を2,3個存し正常睪丸組織は副睪丸に接した小部分にみられるのみで大部分は新生組織で占居さる。副睪丸、輸精管共に異常をみない。睪丸腫瘍の剖面は膨隆し暗赤色で脆く出血及び壊死巣と灰白色髓様の病巣とが混在し、一部に乳白色やや不透明な小指頭大の多房性の囊腫をみる。

組織学的所見： 後腹膜の腫瘍組織 肉眼像と同様に部位により極めて複雑な像を示す。すなわち肉眼的に灰白色髓様の部はいわゆる胎児性腺肉腫の像を示し胞巣形成はロゼット様程度から定型的腺腫様構造に至る種々の像が見られた。小円形乃至楕円形の肉腫様細胞は部位によって大小種々で時にやや大型の核を有する細胞への移行も認められ、また時々多核巨細胞化を

も見るが一般に細胞体は乏しい。時に間質が硝子様化して内皮腫様構造を見る部もある。これら腺肉腫構造の所々に軟骨腫、線維腫様の構造を散在する。肉眼的に暗赤色を示した部は悪性絨毛腫の像を示しラ氏細胞と合胞細胞の量的割合は種々。これら悪性絨毛腫像と前述の腺肉腫像とは部位によっては互に相混在しているが両者の移行像は全く認められない。

摘出卵巣腫瘍組織 部位により種々の像を示すが大部分は悪性絨毛腫像とゼミノーム像で一部に線維腫乃至囊腫の像を認める。囊腫の内面は角化重層扁平上皮または1~2層の殻子形上皮で被われているもの等を見る。悪性絨毛腫像ではラ氏細胞と合胞細胞の量的割合は種々であるがほとんどラ氏細胞の集簇部も見られる。すなわち中等大乃至大形の円形の明るい細胞で核の微細構造明かで染色質は比較的少量の細胞の集簇を見るが、所によってこの細胞がゼミノーム組織と形態学的移行を示している。残存卵巣実質組織は萎縮している。

転移組織 肝臓、肺臓等の転移巣の組織像は全く悪性絨毛腫の像を示し他の腫瘍要素は見られなかった。その他乳腺は腺組織の増生、下垂体は好塩基性細胞の発現と細胞体内空泡様物の発現、前位腺は上皮の乳嘴様増殖像等を認めた。

摘要 本例の腫瘍組織としては左卵巣に囊腫、線維腫、悪性絨毛腫、ゼミノーム像を、左後腹膜に軟骨腫、線維腫、悪性絨毛腫、腺肉腫像を認め肺臓、肝臓等に広範な悪性絨毛腫の転移巣を見た。卵巣では悪性絨毛腫の細胞成分であるラ氏細胞とゼミノーム細胞の移行を認めたが後腹膜腫瘍組織内では絨毛腫と腺肉腫の移行を見ることはできなかった。臨床的にも左卵巣、左後腹膜の腫瘍は相前後して発生したと考えられる。本例の肺臓、肝臓等に見られた悪性絨毛腫は凡て転移であり、左後腹膜腫瘍組織内絨毛腫は他の腫瘍組織との移行像を認めず、また左卵巣においてゼミノーム像から絨毛像への移行を証明した点、後腹膜腫瘍内にゼミノーム像をみない点、しかしまた、卵巣、後腹膜に各々組織構成の異なった別個の混合腫瘍の認められた点等を総合して考えると次のような推定を下すことができよう。すなわち左卵巣にはゼミノームを含む混合腫瘍を、左後腹膜には腺肉腫を含む混合腫瘍を別個に発生し、卵巣におけるゼミノームから悪性絨毛腫を形成しこれが後腹膜始め全身に広範な転移を形成したものと考えられよう。卵巣、腎臓の発生にウォルフ氏管の演ずる役割は大きい。すなわち卵巣において胚上皮由来の混合腫瘍を発生したと前後して後腹膜に残遺したウォルフ氏管から胎児性腺肉腫を含む混合腫瘍を発生したと考えられよう。何れにしても本例はこれら腫瘍組織発生と泌尿生殖器系の胎生的発生との関係において種々興味ある示唆を含んでいる。

95. 膀胱三角部に原発した所謂異所性悪性絨毛上皮腫の一剖検例

川合貞郎, 小川 博 (群馬大学病理学教室)

An Autopsy Case of So-called Ectopic Malignant Chorionepithelioma Originated from the Trigonum Vesicae.

SADAO KAWAI, HIROSI OGAWA

われわれは最近膀胱三角部に原発したと考えられる悪性絨毛上皮腫(以下、悪絨腫と略す)の一例を剖検したが、膀胱原発の本腫瘍に関する報告は、Djewitzki (1904), Venulet (1909), Blecher u. Martius (1913), Weinberg, Tobias (1939) の4例にすぎないので稀有なる一例としてここに報告する。

1) 臨床的事項 24歳女性。既往症には特記すべきことはない。1951年7月結婚、月経は順調であったが1952年7月頃より無月経となり、全身倦怠感がつき疲削してきた。9月末には下腹部疼痛、腹痛を訴えるようになり、10月初旬には突然排尿末期に血尿を見、左下腹部に牽引痛を覚えるに至った。以来毎日血尿が続き27日には尿閉に続いて強い排尿痛と共に凝血の排出をみた。28日婦人科にて生殖器系統には異常なしと診断されたが、血尿、排尿困難を主訴として29日に泌尿器科に入院した。当時貧血が強く、左下腹部に圧痛が認められた。膀胱鏡検査では膀胱内に出血が強いと判明し、詳しいことは判らなかった。その後も血尿が続き、輸血、止血剤投与等にもかかわらず貧血は増強し、心衰弱をきたして11月6日遂に死亡した。全経過約4カ月である。

2) 剖検所見 膀胱三角部やや左側に偏した部に粘膜面から乳頭状に盛り上った拇指尖大の腫瘍があり、表面は黒褐色で硬度脆弱、壊死傾向強く出血性であった。腫瘍の基底は内尿道口部、陰窩隆部、膀胱左壁に浸潤性に拡がり全体として鶯卵大となっていた。その他膀胱左壁にも1個の腫瘍結節を認めたが、膀胱粘膜は全般に肥厚潤濁していた。膀胱以外の臓器では、左右両側肺実質内に小指尖大に至るほぼ球型の出血、壊死傾向の強い腫瘍結節が播種性に散在しており、右腎皮髄境界部にも小指尖大、球型の腫瘍結節が1個認められ、この部に一致した皮質は線維性に萎縮し、表面は瘢痕性に陥凹していた。子宮は大きがやや大、陰部前壁に軽度の糜爛がある外、粘膜、筋層には異常を認めず、陰、広靱帯、円靱帯にも異常は認められない。卵巣には両側共に寒天様内容をいれた多房性囊腫形成があったが、輸卵管には何等異常はなかった。脳は観察できなかったがその他の臓器には著変はなかった。

3) 組織学的所見 膀胱の腫瘍は明るい円形及び多角形の広い胞体をもち、類円形で淡明な核膜、核小体の明瞭な核をもった細胞と輪廓不明のやや暗調の原形質を有し、色質に富む類円形及び紡錘型の核をもった合胞性の細胞からなり、後者は索状に連って、前者の集団をかこみ、不規則な細胞集団を形成している。かような細胞集団には血液が直接ふれていて基質は認められず、悪絨腫に一致する像を示している。腫瘍組織には往々線維素析出を伴う壊死や出血がみ

られる。膀胱粘膜は一般に肥厚し、好中球、淋巴球等の浸潤があり、一部には線維素折出が強く小出血をみる所がある。固有層深部の血管には前記腫瘍組織の塞栓がある。膀胱壁から左方へ拡がった腫瘍組織は直接浸潤性に拡がると共に所属の淋巴腺に転移したものからなっている。肺におけるものも同様の構造を示す腫瘍で主として拡張した血管内にあり、時に肺実質中に侵入増殖している。右腎の皮髄境界部に見られたものも血管に栓塞したものであり、このために腎実質はその末梢部において萎縮をきたしている。子宮粘膜はやや扁平になった一層の円柱上皮でおおわれ、固有層の表層には淡明な類円形の核をもった広い胸体を有する多角形の細胞が充実に並び脱落膜を形成している。この細胞は深部に行くに従って次第に結合組織細胞に移行し、このような部分には数は少ないが子宮腺が散在している。筋層、漿膜下組織には異常なく、絨毛組織及び腫瘍組織は何処にも見出されなかった。膣、卵管、広靱帯等にも同様、絨毛組織及び腫瘍組織は見出されなかった。卵巣の嚢腫は Luteinzyste に相当するものであり、一部に Luteinzellen の増殖がみられた。また乳腺には腺性肥大がみられた。

以上本例は悪絨腫の像を示す腫瘍であるが、子宮、卵巣、輸卵管、膣、広靱帯には腫瘍組織は全くみられず、妊娠とも無関係のようである。腫瘍は膀胱、肺、腎に見出されたが、後2者は明らかに転移の性格を有しており周囲に浸潤性の拡がりを持った膀胱三角部のものを原発腫瘍と考えるのが最も妥当と思う。本例では Aschheim-Zondeksche Reaktion は施行していないが、子宮内膜の脱落膜形成、卵巣における Luteinzellen の増殖、Luteinzyste の形成及び乳腺の腺性肥大等 hormonal の影響と考え得る所見のあることから、膀胱三角部に原発した真性のいわゆる異所性悪絨腫であるといえると思う。本腫瘍の発生由来については、類奇形腫説を考えたい。

96. 左側卵巣周辺部より発生せる癌腫の一部検例

宮田 卓 (新潟大学病理学教室)

An Autopsy Case of Cancer Arisen from Left Paraovarian Region.

TAKASHI MIYATA

本例は 42 歳の女性で頸部腫瘍を主訴として入院し、細菌性赤痢を併発、全経過約 3 カ月半をもって死亡したものである。

臨床的所見：家族歴：近親者に 5 人癌による死亡者を出している。既往症には特記すべきものなし。現病歴：1950 年 7 月初旬、急に左鎖骨下の淋巴腺が腫脹し、続いて右側に及んだ。しかし熱はなかった。内科外来でレ線検査を受け、上部縦隔洞腫瘍(細網肉腫)の疑を置かれ、レントゲン照射(2300 r)を受けたが効果はなかった。その間病理で試験的別除組織検査の結果単純癌との診断を受けた。8 月初旬、左下腹部に鶏卵大の腫瘤を発見され、これは漸次増大、同部の圧痛も強まって来たので 8 月下旬内科に入院した。当時体温 38.2°C で頸部及び腹部に

は手拳大までの腫瘍が認められた。肝、脾、腎等の機能障害は証明されず、またその他の内科的所見にも特記すべきものはない。9月初旬婦人科の診察を受けたところ、子宮は正常であるが左側の付属器附近に腫瘍があり、恐らく骨盤壁肉腫？との診断を受けた。その後 37°C から 38.5°C 程度の弛弱熱が存続し、縦隔洞の腫瘍も更に増大した。9月下旬からナイトロジェンマスタード療法を2回受けている。10月中旬、熱は 40.5°C までに上昇し、粘血便を見るに至り、細菌性赤痢の併発と診断された。一方腹部の腫瘍はその頃から軟化し始め、拇指頭大となった。しかしその他の部のリンパ腺腫脹は縮小しなかった。その中高熱持続のため昏睡状態に陥り、10月21日死亡した。

剖検的所見：Ⅰ) 肉眼的所見：外検上左右の鎖骨上窩に小児手拳大のリンパ腺腫脹を認め、腋窩リンパ腺及び鼠蹊リンパ腺は両側共拇指頭大にまで腫れている。その他左下腹部には手拳大の腫瘤を触れ、その部は軽度に膨隆している。

内部所見：1) 骨盤臓器所見：左の卵巢→部広靱帯部に一致して鶯卵大の腫瘍が見出され、その周囲のリンパ腺にも転移を認め、これら腫瘍は全体として小骨盤壁に密着している。かかる腫瘍に割を加えて見ると、断面はほとんど全部壊死に陥っている。下腹部リンパ腺はそれぞれ手掌大位にまで腫れて腺塊を形成し、その断面は大部分壊死に陥っている。これらリンパ腺は骨盤壁に密に癒着し、一連の腫瘍塊を形成している。しかし、卵巢、卵管、子宮、膈、尿管及び膀胱等には著変を見ない。直腸には赤痢性偽膜性炎症が高度に見られる。2) 頸部臓器所見：左右頸部リンパ腺は腫瘍転移のため互いに癒着し、小児手拳大の腺塊を形成している。これが断面は殆どが壊死に陥っている。食道その他の頸部諸臓器には著変なし。3) 爾余腹部臓器所見：肝、脾、脾、腎、副腎及び胃等には著変を認めない。腸管の中廻腸下部及び大腸には全体として高度の偽膜形成が見られる。4) 胸部臓器所見：肺、肋膜及び心臓には肉眼的に著変はない。しかるに左肺気管枝、分枝部、旁気管及び動脈周辺部のリンパ腺はいずれも著明に腫れ、小児手拳大の腺塊を形成し、その性状は既述の腫瘍転移リンパ腺と同様である。

Ⅱ) 組織学的所見：主腫瘍と思われるものは左側卵巢に近接存在しているが、後者との間には組織学的に直接の連絡を認めない。腫瘍実質細胞は厚い膠原線維に囲まれて、それ自体著しい多形性を示し、あるいは疎に増殖し、充実癌の形をとる。個々の腫瘍細胞は極めて原形質に富み、しばしば2枚以上数核の色質に富む多角形の核を持ち、かつ核分割像は極めて多数認められる。壊死はほとんどない。以上の所見からこの悪性腫瘍が癌腫であることは確かといえよう。各リンパ腺転移集について見ると、いずれも中央部が高度の壊死に陥り、癌細胞巢内壁に癌細胞が残存するに過ぎない所が多いが、これらの細胞の性状は主腫瘍よりも遙かに多形性で巨細胞の混在するものも多い。子宮頸管、卵巢及び左側の尿管には著変を認め得ない。廻腸下部及び大腸では、粘膜表層には広い出血巣があり、該部は壊死性でそこには菌の集団も見受けられる。これら腸管壁の粘膜下組織は肥厚し組織球や白血球の浸潤が高度である。その他の諸臓器

には癌の転移巣を認めない。

総括： 以上を綜合するに、本例は全身淋巴節に広範な転移を起した多形性著しい充実癌である。そもそも淋巴腺に腺管構造ある迷芽組織を見ることは稀ではないが、かかる組織迷芽から癌腫の発生を見たとの報告はまず聞かない。本例で淋巴腺以外で腫瘍組織の認められたのは左側卵巢周辺部のみである。従って本例の原発巣はその部の広靱帯内と考えざるを得ない。かかる部位で癌発生の可能性の考えられるものとしては、尿管、卵巢、卵管及び子宮等に著変を認めない以上、副卵巢の囊腫の悪性化、迷入した卵巢組織よりの癌及び Wolff 氏管残遺よりの癌の3者のみである。以上3つの可能性の中、迷入卵巢組織からの発生についてはその組織像から見て考慮の要がない。残るものは副卵巢乃至は Wolff 氏管残遺からの発生であって、これらの組織からの癌発生の可能性は共に極めて稀ではあるが否定できない。

97. 卵巢皮様囊腫及び子宮筋腫を合併せる子宮小円形細胞肉腫の一例について

藤木恒男、三宮敏彦、武部元孝 (京都府立医科大学病理学教室)

A Case of Small Round Cell-Sarcoma of Uterus with Dermoid Cyst and Myoma Uteri.

TSUNEO FUJIKI, TOSHIHIKO SANNOMIYA, GENKO TAKEBE

子宮肉腫は癌腫に比し、その発生度が尠く、特に両側卵巢囊腫及び筋腫と合併せる本例は文献にもあまり多くを見ないので、ここに一例を報告す。

患者 32歳の女子。一昨年5月中旬より不定月経と悪臭ある化膿性分泌を訴う。同年12月2日当府立病院に入院し、同月12日子宮頸部未成熟癌及び両側卵巢囊腫と診断され、同月17日より昨年1月24日まで38日間、ラヂウム針を子宮頸部左右両側に挿入処置し、一時輕快を見たも、その後同腫瘍は次第に増大し、子宮腔部は粗大凹凸状を呈し、かつ壊疽状となり、出血し易く、腔部もまた浸潤を來す。なお昨年3月頃より左右の卵巢部にも明らかに腫瘍をふれるに至り、左側は小児手拳大、囊腫状の、右側は同大の堅き移動し難き腫瘤として認められた。また膀胱部にも硬結をふれるに至り、圧痛を訴う。その後下腹部痛及び全身衰弱次第に加わり、昨年5月26日鬼籍に入った。

剖検所見 身長137糎。体格小。栄養不良。下肢ことに左側に顕著な浮腫あり。下腹部は恥骨結合部より臍部に至るまで硬固なる凹凸腫瘤をふれる。両側腹部もまた硬く、後腸骨棘に至る膨隆を見る。開腹するに壁側腹膜は平滑なるも強く充血を來し、同下部は腫瘍浸潤のために肥厚を來す。子宮は同壁及び漿膜側に鳩卵大より鶏卵大に至る娘腫瘍を多数形成し、これらが合して凹凸ある大人頭大の腫瘍となる。一般に腫瘍の剖面は帯白色にてやや軟くあったが、部分的に硬固の部位も認む。また一般に腫瘍の周囲境界やや鮮明である。子宮頸部及び腔部は大

[GANN, Vol. 44, 1953]

半腫瘍軟化を来し、脆弱かつ壊疽状を呈し、子宮腔内は帯黄色の軟化せる腫瘍塊で充満している。左卵巣は小児頭大となり、剖面には漿液性液体を入れ、壁内腔側に発毛を見る。右卵巣はチーチ様のリポイド物質及び毛髪を混じ、内壁には同様発毛物を見る。両側卵巣壁に多数の娘腫瘍転移を来し、所々硬く肥厚している。膀胱後壁及び直腸前壁部には、腫瘍浸潤強く肥厚を来し、また鳩卵大に至る帯白色の娘腫瘍を多数形成している。後腹膜及び腸間膜淋巴腺にも多数の鳩卵大に至る大小種々の腫瘍転移を形成している。その他の剖検時所見として、両側腎臓水腫、肝臓の脂肪変性、軟脳膜の潤濁及び浮腫、大脳の浮腫、胃粘膜の充血及び皺壁の減少、小腸及び大腸の浮腫及び貧血を見た。

組織学的所見 子宮頸部の腔部に比較的近い腫瘍部より採取せる標本を見るに、小円形細胞が集团的に密に集合し、これらの細胞は比較的大なるクロマチンに富む核を有している。また格子状繊維は、これらの円形細胞間に細く少数混在している。またアザン氏染色法によるに、間質結締組織繊維の発育は軽微で、前記円形細胞を囲む胞巣状構造は不明瞭である。これらの点から本例は小円形細胞肉腫と考えられた。なお一部には、種々なる方向に錯走し、束状を呈せる滑平筋繊維よりなれる滑平筋腫の像を見る。この間に小円形肉腫細胞の外、少数の大円形肉腫細胞、分裂核を含んだ大なる円形肉腫細胞及び紡錘形細胞を混在している。子宮腔部は腫瘍及び間質組織の変性壊死像強く、染色され難き壊死に陥れる小円形肉腫細胞集群像及び繊維様無構造の間質組織を認めた。子宮体部及び底部の諸所における娘腫瘍結節部も、前記同様の肉腫細胞の集群像を認めた。これらの部位においては、周囲の子宮体壁筋繊維と肉腫像部との境界は割合に明瞭にて、肉腫の増生に伴って周囲筋組織を圧迫萎縮に陥らしめている部位が各所に認められた。またこの周囲筋組織及び間質結締組織の各所に、小円形肉腫細胞の小なる集群像が散在し、浸潤または転移増生を来せるものと考えられる。左右卵巣嚢腫壁においても、同様な肉腫細胞の集群像を認めたが、これらは多く結締組織性被囊に包まれていた。その間の諸所に、卵巣間質と似たる結締組織の増生を見た。膀胱後壁部にも、強き小円形肉腫細胞の集群像を認め、血管内にも同細胞の栓塞を来せる所があった。直腸前壁部及び後腹膜並びに腸間膜淋巴腺にも、多数の小円形肉腫細胞集群像を認めた。なおその他の臓器の主要病変としては、両側腎臓に糸毬体ポーマン氏嚢肥厚来し、所々にその半月形成及び糸毬体萎縮を見る。また間質結締組織の増加及び円形細胞浸潤を来し、慢性腎炎の像を見た。肝臓においては彌満性に強く脂肪変性を来しており、大脳には水腫像を、心筋には褐色消耗性色素の出現を認め、著明なる褐色萎縮の所見あり。また小腸及び大腸には毛細血管の拡張充血並びに浮腫を認む。その他甲狀腺萎縮、肺臓水腫が観察された。

結語 以上の所見より、本例は子宮腔部に原発せる小円形細胞肉腫が子宮壁に転移を来して大人頭大の腫瘍を形成し、更に両側卵巣嚢腫部並びに後腹膜淋巴腺、腸間膜淋巴腺にも転移を形成し、また子宮壁に接せる膀胱後壁及び直腸前壁にまで、腫瘍浸潤を来したものと考えられる。

98. 腹腔内に廣汎な發育を示した卵巣偽粘液腫の一部検例

中田義正, 鎌田喜久 (広島医科大学病理学教室)

An Autopsy Case of Ovarial Pseudomyxoma which showed Wide-Spread Development into the Abdominal Cavity.

YOSHIMASA NAKATA, YOSHIHISA KAMADA

症例： 68 歳，♀。閉経 49 歳，昭和 20 年広島で原爆の被爆を受け，その後左腹部に腫瘤（大きさ不明）を生じ，約 3 カ月間運動時疼痛があった。25 年春から腫瘤は漸次増大し，翌 27 年 1 月本学外科に入院した。当時腹部は尖腹を呈し（腹囲 95 cm），静脈が怒張していた。1 月 25 日開腹手術が行われたが約 4 立の腹水中にはゲラチン様塊を多量に混じ，左右下腹部の小児頭大の囊腫 2 個は中央部で強く癒着し左側の囊腫は破裂し，内容を排出していた。また大網は高度に偽粘液腫様変化を呈し所々に硬い腫瘤が認められ，軽度肝，腸と癒着していた。術後漸次衰弱し気管枝肺炎を併合して 2 月 22 日死亡した。主要剖検診： 1. 断骨盤腔の偽粘液腫（恐らくは卵巣原発） 2. 腹膜偽粘液腫 3. 漿液線維素性腹膜炎（腹水 1500 cc） 4. 漿液線維素性肋膜炎（左 80 cc，右 200 cc） 5. 動脈硬変性萎縮腎 6. 中等度の左側気管支肺炎。腹腔内には淡黄色のやや濁る液 1500 cc を容れ，粗雑な体壁腹膜には粟粒大乃至大豆大の帯淡青灰白色膠様物を容れる囊房を多数認める。肝右葉，胃，腸管は諸所で周囲と高度に癒着し，腸管漿膜表面，腸間膜にも粟粒大乃至大豆大の同様囊房を多数認む。肝臓と胆嚢との線維素性癒着部にも大豆大の膠様小囊房数個認め，肝円靱帯部にも比較的大きな囊房 2 個を認む。脾臓頭部にも大豆大のもの 1 個を認む。骨盤腔臓器：骨盤部の腸管は卵巣腫瘍と密に癒着し，直腸は前記囊房腫に埋没す。子宮は正常位置に認められるが卵巣，卵管はその存在不明，骨盤腔内において Douglas 腔に子宮底の上部を一部掩う小児頭大の腫瘤があり，比較的軟く表面の色は淡赤色を呈し，剖面では膠様物質を容れる多房性囊腫状を呈し，その壁は菲薄である。腸は漿膜面全般に亘り膠様小囊房多数に附着す。虫垂起始部に拇指頭大の囊房が附着しており骨盤の腫瘤の右上端部においてこれと密に癒着し，剝離困難であるが虫垂から腫瘍発生の像は見られなかった。腫瘍の組織学的所見：骨盤腔の腫瘍は多房性の囊房よりなり囊房壁の被覆細胞は概ね底部に比較的色彩に富む円形乃至長楕円形核を有する単層の高円柱上皮で原形質の粘液変性も見られ多様の杯細胞を有する。なお部位によっては上皮は重層化し，あるいはその形態股子状をし，上皮の剝離もしばしば認められる。囊房内容は概ねムチン反応陰性である。かかる上皮に掩われた基質は比較的細小の結合組織よりなり小円形細胞の浸潤を認む。これらの上皮細胞には形態学的には悪性像を認めない。腹膜における腫瘍もほぼ同様の所見を呈するも囊房壁にはほとんど上皮性細胞は見られず極めて僅かの索状結合組織により分割されている。腸管漿膜下組織への侵入は認められず，形態学的悪性像は見られない。

考按： 本例が卵巣偽粘液腫及び腹膜偽粘液腫であることは， 1. 主腫瘍と考えられる
[GANN, Vol. 44, 1953] 247

Douglas 腔腫瘍は多房性で囊房内面の細胞は底在核を有する高円柱上皮で、杯細胞多く、原形質の粘液変性があり、また卵巣の所在不明なること。2. 内容は肉眼的にゲラチン様で概ねムチン反応陰性なること。3. 腹膜腫瘍は同様の内容をいれる小囊胞よりなる厚い板状層をなし組織学的に Douglas 腔腫瘍とほぼ同様な所見を呈すること。4. 手術時大網の所々に硬く厚い腫瘤を形成し、原形をとどめぬ程膠様変化が強く、円盤状の腫瘍を形成していたこと等により明らかである。腹膜偽粘液腫は今日では統病性変化との見解が多いがなお若干の異説もある。Olshausen (1884), Werth (1884) 等は始め原発竈は卵巣であるとしたが、男子の虫垂からも発生することを提唱した。また Bondy (1913) は原発竈は常に虫垂の粘液囊あるいは粘液球形形成症であるといい、Craumer (1932), Moore (1911) は虫垂のみに変化があり、両側卵巣は全く健全であった例を報告している。これに反して Werth (1884) は腹膜偽粘液腫の 4/5 が卵巣原発であるとし、Körner (1926), Antonie (1935) は卵巣腫瘍あるも虫垂の変化を見なかった症例を報告している。更に Kembs (1932), Henke 及び Lubarsch (1926), Harban 及び Seiz (1926) 等は虫垂、卵巣等の粘液形成器官に変化なくとも本腫瘍は発生し得ると述べた。本例の原発竈は卵巣であり、Körner, Antonie 等の報告と一致する。また腹膜変化の本態についても異説があり、Werth は異物腹膜炎説を、Olshausen は移植転移説を提唱しているが、Rubnitz (1943) 等の動物移植実験は後者を支持し、本例は明らかに卵巣部腫瘍の破裂による移植に基くものと考えられる。腹膜偽粘液腫が良性か悪性かについては Krivsky (1921) は組織学的にも 7% は悪性であったと報じ、Woodruff 及び McDonald (1940) は 38% が悪性であるとし、また Barzilai (1943) は原発竈が卵巣なる時組織学的に良性であるが臨床的には悪性であるとし、Kermauner の如きは変化の大部分を癌腫と看做している。本例においては腹膜に発育を起すまでは明らかに生物学的にも形態学的にも良性であるが、その後は生物学的には悪性と看做してしかるべきものである。

99. 頭蓋底上顎軟骨肉腫の一剖検例

和久本文枝、石川梧朗

An Autopsy Case of Chondrosarcoma of the Cranial Basis and Upper Jaw.

FUMIE WAKUMOTO, GORO ISHIKAWA

(Pathological Department, Tokyo Medical and Dental University)

Clinical data: A 50-year-old housewife visited K. Hospital with a complaint of nasal occlusion about 6 years prior to death. The case was diagnosed as chondrosarcoma and the partial resection of the maxilla was performed. Another operation was made about 3 years later because of the nasal occlusion. When she visited the Cancer Institute Hospital, January, 1952, biopsy revealed chondrosarcoma with advanced degeneration and necrosis and she received radiotherapy. She came to our Hospital in September of 1952 with the chief complaint of

headache. Clinical examination. The patient was moderately nourished. There was a slight diffuse swelling in the right infratemporal region of the face and a slight exophthalmos of the right eye. A perforation of 2×3 cm size was seen intraorally at the middle part of the palate. Through this perforation a slight hemorrhagic tumor masses with gray-whitish coating were observed in the lower posterior region of the nasal cavity. However, almost no change was shown on the surrounding palatal mucosa. There was a marginal gingivitis on both upper and lower jaws. Trismus was about 4 cm wide. She was admitted to the Hospital, September 2, 1952, and was treated with symptomatic therapy, but the tumor had spread so destructively to the base of skull that no operation was performed. On September 30, 1952, she died of cardiac weakness associated with loss of visions of the right side and other brain symptoms.

Autopsy findings: The sphenoid bone except ala palva was almost replaced by tumor tissues. Irregularly nodulated tumor masses of hen's egg size were projected intracranially at pars tempolalis of the middle cranial fossa on the right side. There was the same one of smaller size in the left side. Dura mater covering the tumor lost its normal appearance and was changed to thin connective tissue capsle. Hypophysis had slightly been pushed upward from dorso-inferiorly by tumor growth. The bony sella turcica had completely disappeared. Dorso-laterally to the right, the tumor masses just filled the infratemporal fossa. Anteriorly the latero-dorsal wall of the both maxillary sinuses was resorbed and tumor masses have protruded into the sinus. A greater part of the palatal bone and the dorso-lateral part of maxillary bone were destroyed. Hemorrhagic masses were found at the dorso-superior part of the choana. Upper dorsal part of the nasal septum had disappeared. Laterally to the left side, tumor had involved the infratemporal fossa. Inferiorly the tumor had reached the superior surface of the palate. Neither lymphnodal nor distant metastasis could be observed. A compression necrosis of the brain parenchyma had occurred in a temporal lobe of the brain above the tumor masses. On the right side, partly the gray matter was completely destroyed and had disappeared. A softening focus of about finger-tip size was seen on the left side. No tumor involvement in the brain substance could be seen. Macroscopically tumors showed a gray-whitish color with pearly shiny appearance and were relatively firm, but slightly brittle. There were scattered cystic and hemorrhagic areas.

Microscopic findings: The tumor was divided into lobules of various sizes by fibrous septa. In the periphery of lobules it was more cellular and was partly composed of spindle-shaped cells. Occasionally myxomatous tissues were found. With an increasing amount of hyaline-like matrix the cells become larger, rounded and embedded within the matrix. Rounded cells with small dense nuclei and deeply acidophilic cytoplasm were occasionally found in the center of lobules, but in general, abundant hyaline cartilage with many cells were formed. However, the

cells are irregularly arranged and showed moderate cellular pleomorphy. Multinucleated and giant cells were frequent. Mitotic figures were rare. Throughout the tumor a degeneration and necrosis occurred. Cystic formation of various sizes may be seen. There were also small hemorrhagic areas. Calcific degeneration and bone formation were obscure.

Other findings: 1. Bronchopneumonia of the right lung, especially severe in the middle lobe. Bronchiolitis of the left lung. 2. Diffuse slight fatty degeneration and scattered vacuolar degeneration of the liver. 3. Brown pigmentation of the heart. 4. Slight atherosclerosis of the aorta and slight intimal hyalinosis of the splenic arterioles. 5. Partial depletion of the adrenocortical lipid.

Comment: Though chondrosarcomas are not rare tumors, majority of them arises from long bone of limbs, pelvis and ribs. Occurrence in the jaw or cranial bone is extremely rare. Recently O'Neal and Ackerman (1952) summarized 40 cases of chondrosarcoma, of which only one case occurred in the palate. From the local invasiveness and histological findings of the tumor, there is no doubt that it is chondrosarcoma with moderate malignancy in this case. Analogous case—chondrosarcoma arising at the base of the anterior fossa of the skull—was described by Geschickter and Dopeland. In the authors' case, because of recurrence and advanced destruction, it is difficult to determine whether the tumor primarily arose from the sphenoid bone or elsewhere, and whether the growth is central or peripheral. However, from the findings that the most destroyed areas are ala magna, processus pterygoideus and lower portion of the sphenoid sinus of right side and from the fact that initial clinical symptom is nasal occlusion, it can be considered that the tumor might have developed from the right side of the sphenoid bone near the nasal cavity and secondarily invaded the opposite side and upper jaws.

100. 骨形成性脂肪肉腫の一例 坂口 弘 (慶応義塾大学病理学教室)

A Case of Osteoplastic Liposarcoma.

HIROSHI SAKAGUCHI

42 歳, 男性, 家族歴及び既往歴に特記すべきことなし。昭和 26 年 6 月より腹痛を来し, 約 1 カ月後に起立不能となり, 背部に激痛を訴えた。その後尿閉を来し, 心衰弱及び全身衰弱加わり, 発病後約 7 カ月で死亡した。レ線検査では 7 月に局の陳旧性骨折を認めた。

剖検所見 (慶大—3726) 第 Ⅲ, Ⅳ 胸椎骨を中心とする骨様硬度の鶏卵大灰白色腫瘍。転移を認めず。肺水腫。肝の高度の脂肪変性。伝染脾。腎脂肪変性。腹水及び胸水。圧迫性脊髄炎。膀胱炎。褥創。蛔虫症。

腫瘍の肉眼的所見は第 Ⅲ 胸椎より第 Ⅶ 胸椎に亘る灰白色の硬い腫瘍で, 第 Ⅳ 胸椎は腫瘍で全く置換され灰白色で硬く, 第 Ⅲ, Ⅴ, Ⅵ には腫瘍が浸潤性に侵入し, 第 Ⅶ 胸椎には一部

円形の腫瘍組織が見られる。この腫瘍がⅣ,Ⅴ,Ⅵ 脊椎管を囲むように後突起の方に膨脹性に發育し後方に鶏卵大の腫瘤を形成し、その一部は第Ⅳ 胸椎の高さで脊椎管内に突出して脊髄を圧迫している。

組織学的所見： 部位により異なるが、骨髓内においてはほぼ同大の骰子形の細胞が小胞巢状に密集し、核は中等大クロマチン量中等で、胞巢中心部では核は円形で中心にあるもの多く、辺縁部では胞体の明るい、橢円形の、核の偏在する脂肪芽細胞を思わせるものが多数見られる。これが紡錘形の線維芽細胞に移行し、更にその部では線維性所分より骨の形成像が著明に見られ、骨周辺に多数の骨芽細胞が認められる。

ズダン ■ その他の脂肪染色法では、前記脂肪芽細胞のある部分においては微細脂肪顆粒を認める所と全く認められぬ所とあるが、大きな脂肪滴は認められない。線維性の部分に散在する比較的分化した脂肪細胞の中においては、ズダン ■ ニールブラウに染る多くの微細顆粒を胞体内に認める。

鏡銀標本においても成熟した脂肪細胞に比して遙かに少ないが銀線維の形成が腫瘍細胞において若干見られ、原始脂肪細胞の銀線維形成と類似の所見を呈している。この幼若脂肪細胞内の空泡状物質はマロリー染色で淡青色に染まり、パラフィン切片及び凍結切片のPAS染色で赤、Hale染色法で青色に染る。対照例として、33歳の女性の小骨盤腔に見られた脂肪肉腫例を検索した。その一部は成熟した脂肪腫を思わせるが、この対照例においても異型性の強い肉腫細胞内に脂肪滴と思われる空泡状物質と共に球状のPAS陽性Hale陽性物質を認めた。これらのPAS陽性物質についてはWolman (1950) によれば不飽和脂肪酸の存在をなすものであるかとも考えられたが、Mac Manus の Acetilation test (1950) 後では本例及び対照例共にPAS陽性物質を認めない。なお唾液試験も共に陰性であった。細胞内脂肪小滴とこれらPAS陽性物質との関係は明らかでない。その他腫瘍内及び周辺部に鉄反応陽性の顆粒状物質の沈着が認められる。

本例は、(1) 腫瘍細胞が胎生期脂肪細胞に似ておりその一部に微細脂肪滴を認めるものがあること、(2) 成熟型に属する腫瘍細胞内に脂肪滴の存在すること、(3) 明らかに脊椎外の部においても線維性骨形成性の部分の存在することにより骨形成性脂肪肉腫として報告する。

101. 髓母細胞腫の1例 並木秀男, 鶴飼 忠, 守屋保男, 深沢 治

(横浜医科大学病理学教室)

A Case of Medulloblastoma.

HIDEO NAMIKI, TADASHI UGAI, YASUO MORIYA, OSAMU FUKASAWA

臨床的事項： 臨床診断 内脳水腫。1年4ヵ月男児、双胎として生れ、同胞8名、中1名は脳膜炎後脳水腫にて死亡したという。生後7,8ヵ月頃患児の頭部増大に気づく。その頃漸 [GANN, Vol. 44, 1953]

く坐ることのできるようになっていた患児はしばしば倒れ、ついに坐ること不可能となった。さらに、無慾、嗜眠性となり、医師を訪れ、脳水腫の診断のもとに、附属病院に入院す。入院時の所見としては著明な頭圍増大 (52 cm)、嘔吐、不気嫌ありて脳脊髄液は液圧は 400~200 mm 水銀柱 (10 cc 採取後)、細胞増大なく、両側視神経乳頭の鬱血存在す。レ線検査により、両側脳室拡張、頭蓋縫合哆開を認めた。以上の所見より内脳水腫と判明したが、その原因は不明であった。爾後、治療として側脳室穿刺による脳脊髄液排除を連日 50 cc 宛行つた。入院後 3 カ月頃より 38.9° の発熱、咳嗽、喘鳴出現し、気管支肺炎を合併す。この頃より項部強直、ケルニヒ氏徴候、バビンスキー氏徴候、強直性麻痺等も現われ、さらに穿刺部位よりの脳室の感染のため全身状態漸次悪化し、発病後約 5 カ月で死亡す。

病理学的事項：剖検診断 1) 小脳虫部に位置せる、ほぼ第四脳室を満せる、分葉状、約鶏卵大、弾力性軟にして灰白淡赤色の腫瘍形成。2) 高度の内脳水腫、化膿性脳室炎及びそれに近接する脳質の多発性軟化巣。3) 右側肺全葉に亘る融合性気管支肺炎及び膿胸。4) 心臓両心室中等度拡張及び軽度の心筋脂肪化。5) 肝臓軽度の周辺脂肪化。6) 腎臓中等度脂肪化。7) 全身性萎縮。

組織学的所見 腫瘍組織は主として長短楕円形の、色質にとんだ濃染核を有し、原形質の乏しい細胞が密に排列し、種々の方向に束状に集簇し、充実性の大なる腫瘍細胞群を形成しており、未分化髓母細胞に一致する形態を示し、核分割像を散見する。かかる細胞群の間に大なる円形の、色質に乏しい、原形質をやや富有する細胞及び小なる淋巴球様濃染核を有し原形質に乏しい円形細胞が前者に比し鬆粗かつ明微な細胞集団を形成している。Globus の金昇永法により前者の細胞には突起はほとんど認められないが、後者の細胞には単極性あるいは二極性に突起を証明し海綿母細胞に相当する像を示す。なお、少数ながら、星形母細胞に一致するような細胞をも散見する。所謂 Pseudorosette の像は見当らず、Nissl 染色でも神経母細胞に相当する細胞もみられない。結合組織は血管周辺に限定されているが、場所により多少増加している部分もある。

要するに、これは髓母細胞より発生し、海綿母細胞、さらには星形母細胞及び歯樹膠細胞への分化をかなりの程度に示す Medulloblastoma gliomatosum であると考える。

102. 高度の貧血を伴った急性非白血性骨髓症の一例

広田正与 (癌研内科)

A Case of Acute Aleukemic Myelosis with High Degree of Anemia.

MASAYO HIROTA

白血病研究の展開に伴い、一方 Sternberg (1913)、Krumbhaar (1926) の提唱にはじまる類白血病反応が注目されてきたが、さらに 1950 年三宅、中尾等の研究によって、従来簡単に

白血病として躊躇されなかった症例の中にも時々類白血病反応のあるべきことを考えさせるに至った。しかしながら両者の鑑別はしばしば非常に困難な場合があるため、Apitz 等の如きは急性白血病を臨床的な *Sammelbegriff* として提唱している位である。

われわれは臨床的には急性非白血性骨髓症と診断されながら、病理解剖学的には直ちに白血病と断定するにはなお躊躇され、またそこに貧血と白血病との関連性その他の問題を包蔵する興味ある一例に遭遇したので、今後さらに検討を必要としながらも、ここに敢えて急性白血病の一例と題して報告する次第である。

〔症例〕 患者 48 才 ♀，主婦。臨床診断：急性非白血性骨髓症。遺伝的關係：癌 (+)，血液病 (-)。既往症：昭和 23 年左湿性肋膜炎，10 数年来歯。現症歴：昭和 27 年 9 月上旬 2, 3 日風邪気味にて軽度の頭痛咳嗽発熱 (37°C 前後)，20/X 頃より顔貌蒼白，30/X 頃より動悸眩暈等貧血症状を発現，4/XI 本院外来初診，10/XI 入院。入院時所見：体格栄養中等，一般皮膚粘膜蒼白貧血高度，出血斑黄疸を認めず，口腔に出血潰瘍等異常はない。扁桃腺頸部淋巴腺その他淋巴腺の腫脹を認めない。体温 36.7°C，血圧 118/72，心臓は左右にやや肥大各弁口において貧血性の収縮期雜音，右頸部に雑音を聴取する。肺臓は左胸背下部やや硬，呼吸音弱。肺肝境界第 VII 肋骨，肝右葉肋骨弓下一横指硬度正常，圧痛 (-)。脾は触れない。胸骨叩打痛軽度 (+)。

血液所見：Hb (Sahli) 20%，R. 94 万，F.I. 1.06，W. 4,200 (塩基好性 0，酸好性 0，中性好性前骨髓球 2.8%，骨髓球 1.0，後骨髓球 9.0，桿状核 5.2，分葉核 9.0，骨髓芽球 26.0，淋巴球 47.0，単球 0，形質細胞 0，有核赤血球 0，やや大赤血球性に傾き Anisozytose, Poikilozytose, Polychromasie, baso. Punktierg. がみられ，骨髓芽球は核原形質共に多形性の強い所謂側骨髓芽球であるが，中に小骨髓芽球も混在する。骨髓像は有核細胞数 31,200 で 87.7% が末梢血中にみられたと同型の骨髓芽球であり，所謂白血病裂口 (Hiatus leucæmicus) が認められる。血小板 77,600，網赤血球 0，血沈 82 (1°)，血清蛋白 8.07%，出血時間 20'30"，Meulengracht 指数 1，W.R. (-)。

尿：ベンスジョーンス蛋白 (-)，糖蛋白その他異常を認めない。便：潜血 (+)，蛔虫卵 (+)，その他の寄生虫 (-)。胃腸 X：悪性腫瘍潰瘍その他異常を認めない。胃液：イミダリン抵抗性無酸症。胸部 X：左下肺野に肋膜肥厚を思わせる軽度の広汎均等性陰影ある他異常を認めない。

その後の経過：入院 2 日目より発熱し，12/XI 37.2°C，13/XI 37.9°C，14/XI 39°C，以後 38° 乃至 40.5°C の弛張熱を続けた。15/XI より輸血 (毎日 200 cc 乃至 100 cc)，V. B₁₂ 肝臓製剤，還元鉄投与等の治療を開始，以来貧血の恢復 (Hb 57%，R. 252 万，F.I. 1.13) と共に動悸眩暈等の自覚症状は消失したが白血球数は漸次増多し (17/XI 5,200，22/XI 16,800，26/XI 18,300，中骨髓芽球 42.5%)，28/XI には 20,400 を示し，その間 21/XI より左腋下淋巴腺の拇指頭大腫脹を来とし自発痛圧痛強度となったため，白血病細胞浸潤ならんとの診断の下に 28/XI より毎日 Nitrogen Mustard N-Oxide (Nitromin) 20 mg 及び Teroplerin 10 mg の注射をはじめた。3 日目に白血球数は 8,600 に急減し以後 5,400，3,000 と白血球数

減少を来したために骨髓芽球数はなお 14% を示せるも N. M. N-OX, Teropterin の注射を中止したが (N. M. N-OX 20 mg メタ = 140 mg, Teropterin 10 mg メタ = 70 mg), その後も白血球数減少は漸次高度となり (17/XII 2,200, 11/XII 1,900, 15/XII 1,200), 死亡前日には 900 となった。また N. M. N-OX, Teropterin 注射以来白血球減少と共に核の染色性は悪くなり、かつ核の多形性はさらに高度になりほとんど分類判定に苦しむ程のものが多くなった。なお全経過を通じてほとんど赤芽球の出現をみず、わずかに 26/XI 0.5%, 1/XII 0.5%, 7/XII 3.5%, 15/XII 2.5% の出現をみたに過ぎず、巨赤血球、巨赤芽球はみられなかった。網赤血球は全経過中ほとんど不変 (0.5~1.5%)。28/XI 左下肢内側に点状皮下出血、2/XII 黄疸を認め (Meulengracht 指数 30, 高田反応 卅), 4/XII より 5 日間に亘る頑強な鼻出血を来した (出血時間 38'30'', 凝固時間 8'30''~16', 血小板 3,325)。そのため貧血は再び増悪し (Hb 34%, R. 178 万, F.I. 0.95) さらに気管支肺炎を併発して 19/XII 死亡した。なおこの間 12/XII 輸血後全身に蕁麻疹様発疹にはじまり後に麻疹ないし猩紅熱様発疹を来し、一部点状皮下出血をも認めたが約 1 週間にして消褪した。

〔病理解剖学的所見〕 1) 大腿骨、胸骨ならびに脊椎骨の淡紅橙色の骨髓。顕微鏡的：髄質にはほとんど造血像を認めず、形質細胞浸潤著明。洞壁の細網内皮系細胞の動員。数個の軽い細かい繊維症を伴った壊死巣。大腿骨骨髓に構造の破壊はほとんど認められないが、脊椎骨髄では軽度の破壊を認める。2) 全身の貧血。3) 肝に多数の粟粒大壊死ならびに細葉中心部の軽度黄疸性病変。肝の潤濁腫脹 (1400 g)。顕微鏡的：肝細胞の著明な解離。クッペル氏星細胞の動員。4) 後腹膜、腋窩ならびに頸部リン巴腺の赤色腫脹。顕微鏡的：洞細網内皮系細胞の動員。肝門部リン巴節の乾酪性腫脹。後腹膜リン巴節の一部に粟粒大乾酪結節。5) 肺の著明な出血と肝炎。顕微鏡的：アスペルギールス症(?)。6) 左下肝葉の後部と右上肺葉下部に数個の粟粒大乾酪性結節。7) 脾に数個の粟粒大壊死巣 (110 g)。顕微鏡的：アスペルギールス症(?)。8) 甲状腺に指頭大の出血巣。顕微鏡的：アスペルギールス症(?)。9) 胃体部に指頭大の出血性潰瘍。顕微鏡的：アスペルギールス症(?)。10) 廻腸に指頭大潰瘍。11) 心に軽度の拡張性肥大。12) 回虫症。

103. Ewing 症候群を呈した未分化細胞肉腫の一部検例

塩沢久要, 上島 博 (信州大学病理学教室)

A Case of Undifferentiated Cell Sarcoma Which has Caused Ewing's Syndrome KYUYO SHIOZAWA, HIROSHI KAMIJIMA

Ewing 肉腫という概念の枠づけは現在なお混迷の中にある。Herzog の所謂 parosteales Sarkom と Ewing 肉腫との関係はどうか、Ewing 肉腫すなわち骨髓性細網肉腫であるか、Willis の説く神経原性腫瘍との組織学的類似性の問題等を念頭に置きながら Ewing 症候群

(それ自身漠然としている!)を呈し、骨に系統的転移を示した肉腫の剖検例をここに報告する。

症例: 28歳男子(大工職)。右側頭部打撲後半年で該部に最初に自覚的腫瘤を認め、それはレ線照射によりほとんど消失。その後さらに側頭、頭頂、後頭骨に及ぶ腫瘍を生じ、両眼部は腫脹して開眼ほとんど不能となった。顔面、外旋、動眼神経麻痺、右坐骨神経痛等が起り、その他右乳腺部、額部、上膊、上腿等にもまず神経痛様疼痛を起した後腫瘍を形成してきた。その都度各部にレ線照射を行うと腫瘍は著明に縮小し、放射線感受性は頗る強い。発病後2年で死亡。

その間中等度貧血、白血球は4,000台、骨髄性白血球が大部分を占め(リンパ球7%前後)、骨髄球が15~20%出現、ペンス、ジョンス蛋白陰性。

レ線所見は部位によりかなり差があり、軽度の骨膜反応を伴う大理石紋陰影、小雲架状陰影等が特に頭頂骨にみられ、また皮質、海綿質の陰影増強、骨髄腔の狭小化があるところと、逆に蜂窩状、細網状透明像と髄腔の軽度拡大が起っているところがある。

剖検所見: 頭蓋骨に初発(?),ほとんどすべての肋骨、両鎖骨、右-上膊及び上腿骨、腸骨内面等に種々の大いさの肉腫がある。軟部転移は右側頸部、両腋窩部、上胃部、後腹膜リンパ節及び腎、肝にわずかに存在している。

初発部と考えられる頭蓋骨では頭皮下に扁平に拡がった(レ線照射後!)灰白色弾性硬の組織があり、基底部頭骨と固く結合しさらに骨組織をも侵蝕している。頭蓋内側でも側頭骨岩様部上面から上方頭頂骨、後方後頭骨にいたる同性状の腫瘍組織があり、硬膜及び骨と広く固く結合し、強いて剝離すると骨部は頗る粗糙で腫瘍組織に骨組織を附随する。しかし全体的には骨の崩壊は高度でなく、固有骨髄腔の拡張も強くなくて、皮質内または骨膜下より発生したと考え易い像である。肋骨、鎖骨では骨質の破壊が強く特発骨折を起しているところや骨髄腔内に腫瘍塊を充満しているところがある。右腸骨内面には小児手拳大で出血、壊死の目立つ腫瘍があり、骨表面はsand paper 状に粗糙である。右上膊及び上腿骨では中間部から上下方に彌蔓性に拡がった扁平帯黄灰白色の腫瘍があり、骨組織とは比較的よく境せられている。

組織学的所見: 腫瘍細胞はほぼ一様な類円形核を有する中型細胞で胞形質は頗る貧、ほとんど裸核ともいい得るような状態のものが多い。色質は粒子状暗色、核小体は不明瞭で濃縮核も多いが、Mitose 像は少ない。このような腫瘍細胞は樹枝状に分歧し、核基質間を主として充実性に満して偽蜂窩状構造を呈しているところもあるが、造血管及び造骨性格は認められない。充実性細胞塊の中に索状または島状に特に密にやや濃縮核を呈した細胞が集合してPseudorosette 像を現し、腎、肝の転移巣にもRosette 様排列を示しているところもわずかに散見せられるが、いずれにもCajal 染色等ではNeurofibrillen は認められない。

一部では核のやや不正形な一見未分化細網肉腫のような構造を示したり、あるいは分化した細網構造を呈しているところもあるが、腫瘍細胞間の微細な銀線維形成はない。また脂肪顆粒

その他貪喰像もみえない。微細な基質結合織内に比較的明瞭な血管の存する部では、その周囲に増殖した腫瘍細胞は *perithelioma* 様排列をとっているといえる所見である。また骨膜下腫瘍と骨髓内腫瘍とが哆開した *Havers* 管を通じ相連って増殖しているのがみえる。

以上レ線診断、治療上の所見及び組織学的所見からみて、本例の骨に準系統的に発生した腫瘍は、従来いわれている *Ewing* 症候群や、*Ewing* 自身の最近の見解を参照しても、まず *Ewing* 肉腫と診断して差支えないであろう。しかりとすれば *Ewing* 肉腫の組織発生に関する従来諸説について若干の疑義を生ずる。

i) 細長い裂隙や基質血管に対する所謂 *perithelioma* 様排列を示す部位があったとしても、これをもって造血管性格または腫瘍細胞の血管内皮性由来と断ずることはできない。

ii) 鍍銀染色その他から細網肉腫を否定する理由はないとしても、また逆にこれを肯定する積極的根拠もない。天野のいうところの間葉戚族性細網肉腫は限界が明らかでないが、本例は少なくともかなり定型的な細網肉腫とは組織所見においても明らかな差異があるばかりでなく、レ線感受性を含む臨床像にも差がある。

iii) *Pseudorosette* 様構造その他潜在的構造暗示性格から普通の円形細胞肉腫とはいえない。

iv) さりとて *Willis* のいう *Neuroblastoma* の転移という説にも左祖することができない。

こうみえてくると、本例は未分化間葉細胞肉腫または *Mesothelioma* あるいは胎生性肉腫という以上には、分化組織への模倣を認め得ないというのが正直なところである。ただ本例は *Herzog* が *parostales Sarkom* として総括している中の燕麦細胞肉腫の 1 例に最も類似した病理解剖組織像を呈しているが、この *Haferzellsarkom* が従来の *Ewing* 肉腫の中にどの位含まれているか、または両者の境界如何という点は未だ問題とされていないようである。

Ewing 肉腫の現段階における枠づけには定型的骨髄性細網肉腫は一まず分離して、その他の *Ewing* 腫瘍群を蒐集解析することが、その本態を病理学的に闡明する近道であると思う。

104. 肉腫化を思わせる細網症の一部検例

佐藤光永、小笠原雅 (弘前大学病理学教室)

An Autopsy Case of Reticulosis which seemed to Change Sarcomatous.

KOEI SATO, TADASHI OGASAWARA

解剖番号 206, 美○又健○郎, 58 歳, 男。

病歴の概略: 死亡前 10 日位前から急に高熱を發し、風邪様の状態で、頭痛と心窩部痛を訴え、胸部、腹部、背部に計 10 数個の薔薇疹を發し受診した。チフス性疾患の疑いで検索中に死亡した。血液検査では赤血球数 370 万、白血球数 2500、血色素 68% (*Sahli* 氏法) であり、血液培養ではチフス菌及び他の菌共に陰性であった (入院 4 日目に死亡したのでこの成績

は死亡後に判明した)。死亡が急なので以上の外は詳細不明である。

剖検所見： 1) 胃の大彎に沿って、噴門から 8~17 cm の部、すなわち 9 cm の間において胃壁が肥厚して三条の皺を作り、腫瘤をなす。一条の幅はほぼ 1 cm 位、皺の頂点から漿膜までの厚さはほぼ 1.5 cm 位ある。粘膜表面は壊死及び浮腫が強く、多少黄緑色を呈する。潰瘍はない。漿膜面は充血し、粘膜の腫瘤に相当して大網膜及び淋巴腺が腫大癒合し、細長い腫瘤を作る。筋層は明瞭である。2) 肝は 1895 g。肥大著明。表面は癒着なく平滑。表面と割面に粟粒大の白斑が散在し、小出血を伴った小指頭大の白巢を小数認む。白斑は表面でも割面でも膨隆していない。また一部に米粒大の血管腫がある。3) 胃周囲、脾周囲、腸間膜、肝門、縦隔洞、胆道周辺、肺門、気管周囲、頸部等の淋巴腺は一般に軽度で肥大し、特に胃周囲の淋巴腺は鳩卵大に達する。割面は一般に灰白色である。4) 脾は 355 g。被膜は緊張し、肥厚はない。硬度は弾性軟。割面は暗灰紅色で膨隆している。濾胞は不明瞭。5) その他腸粘膜の軽度の出血、皮膚薔薇疹、全身の軽度の黄疸(黄疸は後述するように肝細胞の変性破壊や、肝内胆道の変化により起きたと解するが、肝外肝道周囲淋巴腺の肥大による胆汁流出阻害も関係しているかも知れぬ)、動脈の硬化、軽度の萎縮腎、心肥大(305 g)、右肺の結核性初期感染群、両側陰囊水腫等も認めるが、腸粘膜潰瘍も淋巴装置肥大(チフス性変化)もなく、肺、心に著変なし。

鏡検所見： 1) 胃の腫瘤部の粘膜は壊死に陥り、上皮細胞の片鱗も認めない。粘膜筋層の残存しているところでは、本来の粘膜の部と粘膜下組織の部は大体区別できるが、消失しているところは一樣の組織像を呈しているので区別できない。一般に細胞に富む組織であって、線維要素には非常に乏しい。一見淋巴腺をみるような感を受ける。これらの細胞は淋巴球様、単球様、組織球様、細網細胞様の形態をとり、これらが混然と散在し、炎症性細胞浸潤の状態に類似し、筋層においては上記細胞の中、組織球様細胞が多く、これに好中球、好酸球を混ざる。またこれらの細胞は漿膜下組織さらに胃周囲脂肪組織等にも彌蔓性にみられ、既存の細胞あるいは線維の間を押し分けて侵入しているので蜂窩織炎の像に似ている。また壊死巢が不規則に散在し、浮腫と線維素の析出が多い。血管、淋巴管と思われる管腔の中にも同様の細胞群がみられる。以上の所見からは如何にも炎症を考えさせるが、実際にはこれらの細胞は〇〇様細胞であって、明らかに淋巴球、単球……と指摘し得るものは少なく、かつ細網細胞に属する大型の細胞の分裂像が多いので、腫瘍を否定することはできない。上述の〇〇様細胞の大部は細網細胞の変性型ともみられる。いずれにせよ細網症というのが一番適切のようである。2) 淋巴腺は場所によって多少異なるが大体一樣の像を示す。髄索・濾胞・洞等の区別が相当不明瞭になり、胃壁に述べたような細胞が彌蔓性にみられ、また Sternberg 型の巨細胞も散見される。実質から被膜及び周囲脂肪組織内にも同様の細胞の侵入をみ、しかして各部に細網細胞の分裂をみる。3) 肝でも Glisson 氏鞘に同様の細胞の増加及び分裂像をみる。胆管の圧迫が起り、

小葉周辺部の肝細胞は変性、萎縮、消失をきたし、かつ細胞索間に肥大した星細胞及び増殖した細網細胞が散在あるいは数個集団してみられる。4) 脾の濾胞はほとんど消失し、洞の拡大充血があり、かつ一般に細網細胞の刺戟型や Sternberg 型の巨細胞もみられる。また支柱内や、やや大きい動脈の周囲及び静脈壁（特に内枝の外側）にも同様細胞の増加がある。5) 腸の淋巴装置も細網細胞の増加がみられ、全体としてわずかに肥大している。6) 骨髄では多核球は少ないが、その他の細胞型は総てこれを備え、細網細胞が特に増加しているとはみられない。7) その他の臓器には細網細胞の増加はみられない。

総括： 以上を総合すると、淋巴肉芽腫も一応考えられるが、線維細胞、淋巴球、形質細胞、好酸球が少なく、結節性病巣形成の傾向がない点で定型的でない。また肉腫と断定するには、いささか臨床症状ならびに経過に不適の点があると思うが、細胞分裂が多いので肉腫化も考えられ、むしろ肉腫といった方が適切な像を示す部が多い。

105. 心筋への転移を伴った右腋窩部に原発せる細網肉腫症

の一部検例 松浦憲治 (広島医科大学病理学教室)

An Autopsy Case of Reticulosarcomatosis Developed from Rightside Axilla with Metastasis into Myocardium. KENJI MATSUURA

悪性腫瘍の心筋転移ははなはだ稀で大約 0.24~1.06% とされ、これらに比して高すぎると思われる Willis (1941) の統計によってもなお 5% に過ぎない。細網肉腫の心筋への転移報告例は、わが国においては赤崎 (1943) の 2 例、小坂及び八川 (1949) の 1 例など以外ほとんど見られない。他に天野 (1944) の心外膜への転移の 1 例がある。

患者は 19 歳男子、漁業。死の約 4 カ月前に、右腋窩部に電撃様疼痛を覚え、約 2 週間後には該部に拇指頭大の腫瘤を生じしかも 38~39°C の発熱をみるに至った。当時 Penicillin が用いられたが何等の効もなかった。よって約 1 カ月後に腫瘤を摘出したところ急速に臍周囲をはじめとしてほとんど全身皮下に多数の雞卵大乃至拇指頭大の腫瘤を生ずるに至った（天野の例でも同様の記載があるのは注目すべき所見である）。腫瘤の試験切除検査により細網肉腫の確診が下され、X 線照射（右腋窩部）及び Nitrogen-Mustard の注射が行われたがさしたる効果もなく、死の約 3 週間前より呼吸器症状を發しついに悪態症のもとに斃れた。なお生前、X 線検査及び打聴診等の理学的検査によつては高度の気管支炎症状を除いては心臓への腫瘍転移を思わせる異常陰影、心拡大像あるいは不整脈等は認められなかった。

A. 剖検時主要所見

I. 右側腋窩部に原発せる細網肉腫。ほぼ 6×12, 8.5×10 cm の 2 個の腫瘍が上下に連なりその表面は軟化崩壊し汚穢褐緑色の血性膿様痂皮、凝血塊が附着し悪臭を放っている。こと

に下方のものは軟化強くほとんど底部を残して軟化崩壊しているが、上方のものはやや硬く弾力性軟で剖面灰白色髓様を呈し赤色鼠局竈を混じている。

II. 極めて多数の転移竈の形成。1) 全身皮下に散在した多数(約 50 カ)の大豆大乃至鷄卵大の転移。2) 左心筋への転移(示指頭大)。動脈円錐への転移(小豆大); 左心室後面冠状溝に近く示指頭大及び蚕豆大の灰白色腫瘤が心外膜下にあつて心筋内にも波及し示指頭大の腫瘤をなしている。さらにまた、動脈円錐の部の心外膜下に小豆大灰白色の小結節があり、その剖面は灰白色髓様。なお心臓は屍手拳 1.5 倍大、270 g で房室内腔の拡張ことに右側に強い拡張をみる外著変を認めない。3) 大腸粘膜下への小雞卵大の転移。4) 淋巴腺転移(腸間膜、後腹膜、下胃、頸部、鎖骨下窩、鼠蹊、股、膝膈、前縦隔竈、左右気管支肺)。いずれも拇指頭大乃至小豆大である。

B. 主要組織学的所見

腫瘍: 腫瘍細胞は腫瘍発生部位をとわず一般に大型の円形、橢円形乃至不整形を呈し、塩基嗜好性の細胞形質は割合に多いものも多くその突起をもって相互に連なっており貪喰像が中等度に認められる。核は細胞のほぼ中央にあつて円形乃至橢円形のものが多くが陥凹を有し腎臓形、勾玉状のものもみられる。一般に色質に乏しく水泡状で細網状構造と核網結節をみる。核小体は好酸性で通常 1 乃至 3 カ認められる。しかしかかる腫瘍細胞が蜂窩状構造を呈せず、かつ、多型性、異型性、異常核分裂が著明に認められる。嗜銀線維の新生増加も著明で腫瘍細胞とは密に関連している。その他、肺には気管支肺炎の像が認められた。

考案: 以上の所見により、本例はその腫瘍細胞が蜂窩状構造を示すことなしに、形態学的にもまた生物学的にも細網細胞の性格を示しており、しかも著明に新生増加した嗜銀線維の網眼内に密に関連している事等よりして赤崎教授の分類(1943)の分化型、網状型細網肉腫に一致しかつ細網肉腫症としての系統的な広がりを示したものである。

一般に腫瘍の心臓への転移が稀である理由としては、心臓がはなはだ活動性の臓器であるがために腫瘍芽が附着し難いためであろうと推測されており、かつこれと同様な理由からして左側よりも右側に多いといわれている。例えば Yater (1931) は心臓転移 48 例中 1 例の左心室転移をみたのみといっている。しかしながら本例においてはその転移は両側にみられるが、左心室壁における方が遙かに発育大であつて、かかる推測が常に必ずしも妥当性をもつものでないことを示して興味深い。

本例における心臓への転移は如何なる経路によるか明らかでないが、前縦隔竈淋巴腺あるいは気管支肺淋巴腺から淋巴行性に行われた可能性がある。すなわち気管支肺淋巴腺から心外膜下への転移が起り、引続き心筋内へ進展したものと考えられる。また本例における程度の大き及び広がり転移竈によってはあえて著しい心機能不全症状は招来されないもののようである。

106. 原発性副腎皮質癌腫の一剖検例

望月 昇 (慶応義塾大学病理学教室)

An Autopsy Case of Primary Adrenal Carcinoma.

NOBORU MOCHIZUKI

副腎皮質に原発する癌腫は稀なものであるが、Dietrich u. Siegmund はこれを主として Hypernephrom 型の腫瘍であると記載し、Cahill et al, Geschickter, Gibson, Burke その他は第二次性徴の異常を示す内分泌障害を伴うものが多いとしている。私は所謂 Grawitz's Tumor にあらずる副腎皮質原発の癌腫で、内分泌異常を示さなかった一例を剖検したので報告する。

臨床経過： 患者は 69 歳の男性で、既往歴及び家族歴に特記すべき事項はない。昭和 26 年 5 月下旬 (死亡前約 2 カ月) 突然の下腹部痛を訴えて来院し、そのとき左頸部リンパ節の腫脹に気づいた。その後腹痛はやや軽快したが持続し、6 月 20 日入院。当時栄養衰え、リンパ節は左頸部に鶏卵大 1 個、腹部に示指頭大数個の腫脹を認めた。心、肺、消化管等には打聴診上ならびにレ線所見上異常なく、尿、尿、血液像等にも軽度の貧血を認めるのみにて著変はない。血圧は 140~80。血沈中等値 65。その後頸部リンパ節は増大して手拳大となり、腹水を認めるに至ったので、7 月 16 日、24 日の両日 Nitrogen Mustard 各 5 mg 注射したところ、白血球減少 (3000) を認めたので同治療を中止。その後腹痛がなお持続した以外には特別の変化を訴えず 7 月 30 日死亡。臨床診断：リンパ肉腫症の疑。

剖検所見： 右副腹はほとんど全く灰白色の腫瘍組織となり、連続的に周辺に浸潤して手拳大の腫瘍塊となり、腎被膜よりさらに腎盂腔内に侵入し、腎実質内にも米粒大乃至粟粒大の転移巣を形成している。壊死、出血等はほとんど認められない。腹部大動脈周囲リンパ節は転移により拇指頭大に多数腫脹し、互いに強く癒着して一塊をなし、さらにこれが副腎部腫瘍塊と連続している。前縦隔洞、左右頸部リンパ節は灰白色の転移巣のため示指頭大乃至拇指頭大に腫脹し、左頸部では互いに強く線維性に癒着して特に強く一塊をなしている。なお、胆嚢壁の一部、脾頭部結合織にも腫瘍性の肥厚・硬化が認められた。

組織学的所見： 極めて多形性の強い、クロマチンの多い骰子状乃至円柱状の細胞よりなる癌腫で、右副腎部にてはそれが銀線維上に細長く二列乃至三列に排列し、一見副腎皮質の構造を思わせる部がある。その大部分は単純癌の構造を示すが、ごく一部においては不規則に腺腔を囲む傾向を示している。副腎辺縁部においては、皮質組織が萎縮性となって認められるが、中央部は全く壊死組織となり髄質組織は認められない。各リンパ節、胆嚢壁、腎実質内、脾頭部結合織等の転移巣においては主としてリンパ腔内に副腎部と同様の多形性の強い癌細胞が充満しており、淋巴行性の癌転移巣であると考えられる。癌細胞の大部分は Sudan III により多量

の脂肪顆粒を証明し、その一部は重屈折性の脂肪で、Nilblau 法により青乃至紫に染まり、Schultze 氏反応陽性である。なお過沃度酸 Schiff 液法では、一部の原形質に陽性物質を認める。左副腎には萎縮が認められるだけで腫瘍性変化はない。副所見として、高度の大動脈硬化症、両肺下葉の慢性カタル性肺炎に起因した限局性の肺気腫等が認められたが、右副腎以外には腫瘍の原発を思わせる所見はなかった。なお剖検時、黄褐色やや潤濁せる腹水 (2000 cc)、胸水 (右 800 cc, 左 1500 cc) を認めた。

すなわち本例は肉眼的に右副腎部に最大の腫瘍塊があり、組織学的に副腎皮質に類似の構造を示す癌腫で、癌細胞は多量の脂肪顆粒を有し、その一部は組織化学的に副腎皮質のケトステロイドを思わせる。以上より本例は右副腎皮質に原発した癌腫であると考えられる。

副腎皮質に原発する癌腫について、Dietrich u. Siegmund は主として Hypernephrom 型の腫瘍のみを記載しているが、私の例においては極めて多形性が強く、所謂 Hypernephrom 型とは考えられない。また、この種の癌腫は内分泌障害としての第二性徴異常を呈するものが多いとされ、Geschickter, Burke, Broster, Kepler et al, Cahill et al. その他かなりの報告例があるが、本例の如く何等の内分泌異常症状を呈さぬ例は少ない。Cahill et al. は内分泌異常のない 5 例を報告し、それらの共通症状として腹痛と羸瘦をあげており、他はすべて転移による症状であるとし、その組織像は内分泌異常を示すものに比して一般に多形性の強い癌腫であると記載している。Kepler et al. はこのような癌腫は高度に悪性で発育が早いとしている。これらの点で、私の例も以上の記載に一致するものである。

すなわち本例の癌腫は退形成の強いものであるため、ホルモン産生能の少ない腫瘍細胞であることが考えられ、しかも患者が老人であるために性徴異常等の内分泌障害が顕著でなかったものと考えられる。この点から、臨床症状が腫瘍発育による腹痛と悪液質のみであったことも理解しうる。

総括： 本例は 69 歳の男性にみられた右副腎皮質原発の癌腫で、臨床的に内分泌異常を示さず、組織学的には所謂 Hypernephrom 型の腫瘍とは異なる退形成の強い癌腫である。

107. 副腎原発の交感神経形成細胞腫の一剖検例

小笠原雅 (弘前大学病理学教室)

An Autopsy Case of Sympathogonioma Arising from the Adrenal Gland.

TADASHI OGASAWARA

剖検番号 83, 小〇リ〇, 73 歳, 女。

病歴の概略： 昭和 25 年 1 月廻盲部に鶏卵大の腫瘍 (1) あるのに気づいた。腫瘍は逐次増大、下腹部圧迫感、膨満感を訴えるに至る。同時期に右腋窩と右鎖骨上窩淋巴腺腫脹を認めたが、炎症症状はなかった。4 月本院を訪れ、廻盲部の外に、これと連絡のない小腫瘍 (2) が左
[GANN, Vol. 44, 1953]

季肋部にあることを指摘された。これは胃と関係なきことが検査の結果判った。(1)の腫瘍は卵巣嚢腫の疑いで手術したが、腔閉鎖による子宮水腫であった。(2)の腫瘍は広い基底を有する後腹膜の腫瘍であり、剔出不可能であった。手術後退院したが(2)の腫瘍が次第に増大し、一般状態悪化、6ヵ月後に死亡した。

剖検所見： 後腹膜淋巴腺は非常に腫大して融合し、脾尾部、左副腎及び左腎を含めて小児頭大になる。左副腎は腫瘍塊の左側に埋没して $6 \times 6.5 \times 4$ cm 大、前上面はほぼ卵円形で、被膜は強度に肥厚、表面わずかに凹凸である。皮質髄質の区別も判らない。左腎の上部前面を包み、断面は灰白色で壊死の傾向が強く脆弱である。左腎は $14 \times 7.5 \times 6.5$ cm 大で、全体の形は大体原形に類するが、腫瘍組織が全般に浸潤している像を示し、髄質を除き灰白色を呈している。腎盂はわずかに拡大しているが、尿管の萎縮は高度にみられる。脾は尾部に腫瘍浸潤あり、前方に圧迫された状態を示す。右副腎は多少萎縮していて、髄質に小豆大で境界明瞭な灰白色の腫瘍転移を認める。頸部淋巴腺は肥大融合して、大腫瘍塊を形成する。その他甲状腺、気管支周囲淋巴腺、肺門淋巴腺、左第二肋骨の起始部附近及び胸部皮下に腫瘍転移が認められた。その他右肺の気管支性肺炎、両側肺水腫、心及び肝の褐色萎縮、動脈硬化、右萎縮腎、左卵巣嚢腫、手術による癒着性腹膜炎、右卵巣及び子宮の欠損等が認められた。

鏡検所見： 左副腎の皮質組織がわずかに残っている。腫瘍組織は一見胞巣状、かつ髄瘍様であるが、細胞の大きさは淋巴球よりやや大きいものから神経節細胞大のものまで大小不同であり、形も種々である。小型のものは一般に散在しているが数個集合して索状あるいはロゼット状にならぶ傾向がある。大きいものは原形質の突起を出して、核も大きく楕円形、核小体も見られる。原形質はエオジンで割合濃染し、所謂上腎腫の細胞とは様相が異なる。クロム染色を施行したが陰性であった。チオニン染色では胞体は一般に青紫色に斑点状に濃染する。ズゲン III では大型の細胞は非常に脂肪が多く、小型の細胞は余り持っていないが、細い脂肪滴を含む傾向がある。壊死の傾向が強く、壊死部では脂肪変性が相当強度に認められる。間質は一般に少なく、膠原線維と血管よりなつて胞巣壁を形成しているが、そこから髄瘍腫瘍細胞群間には銀線維の突起を出していない。反応性炎症の像はほとんどない。右副腎は正常組織が明瞭であり、腫瘍が髄質内にある。その組織像は前述同様である。左腎は全体に腫瘍が拡って壊死が強く、本末の実質が散在性にわずかに残存する。その他の臓器の腫瘍組織像も同様である。脾尾部の組織は間質内に腫瘍が侵入して実質を圧迫した像を示す。左卵巣には腫瘍の原発とみらるべき変化も、転移巣も証明しない。

総括： 以上肉眼所見ならびに組織構造から淋巴腺、卵巣、脾及び左腎からの原発を否定し、左副腎原発の交感神経系の腫瘍を考えた。この例では副腎から原発する悪性腫瘍のうち、交感神経形成細胞腫と交感神経母細胞腫とが問題になるが、その鑑別には従来細胞の形態、細胞間の微細線維の有無及び胎生学的幼弱像(ロゼット形成)を問題にしているようである。す

なわち交感神経形成細胞腫の細胞は小リンパ球よりやや大で、核は円形あるいは楕円形、染色質に富み、ヘマトキシリンに濃染され、原形質は僅少で、細胞排列にロゼット形成の傾向があるとなし、交感神経母細胞腫の細胞はリンパ球の2~3倍の大きさで、核は円形、染色質は多くなく、原形質はやや豊富で、細胞群はロゼット状排列を作らず、また鍍銀標本により細胞間に微細神経線維が証明されるとなす。しかし従来報告例でも単一の細胞型で腫瘍がなり立っていることはほとんどなく、多くは兩種細胞あるいは中間型が混合しているものが大部分であるようであり、従って診断はより細胞の多い方に決定すべきであると思う。本例においては腫瘍細胞の型から論ずると交感神経母細胞腫に属すべき大型の細胞が多少混在するが、大方の細胞は小さい細胞であり、ロゼットを作り、神経線維の証明されない点から交感神経形成細胞腫に入れた方がよいと思う。いずれにせよ兩者間には本質的な差違はないようである。

108. 後腹膜に発生した Sympathogonioma の1剖検例

森島正視, 神谷敏郎 (名古屋市立大学病理学教室)

On a Post Mortem Case of Sympathogonioma Originating in the Retroperitoneum. MASAMI MORISHIMA, TOSHIRO KAMIYA

小児期にみられる悪性腫瘍は比較的稀であるが、小児腹部腫瘍として Sympathogonioma の占める地位は比較的大きい。しかしこれはほとんど副腎髄質原発であり副腎以外の組織を原発とするものの報告は本邦文献上わずかに数例を数えるのみ。私共は最近後腹膜に原発したと考えられる本腫瘍の1剖検例を経験し得たのでここにその概略を報告する。

症例： 生後9カ月、男子。生後6カ月頃から次第に腹部の膨満するのに気づき、X線治療を受けるも効なく死亡。既往歴・家族歴に特記すべきものはない。

主要剖検診断： ① 後腹膜における初生児頭大の腫瘍塊形成 (Sympathogonioma) 及び後腹膜リンパ節、腸間膜リンパ節、後縦隔洞リンパ節、脾臓、腎臓等への転移形成 ② 血性乳糜胸水 (右側 500 cc, 左側 20 cc) ③ 右側圧迫性無気肺 ④ 少量の血性腹水 ⑤ 腫瘍による脾臓の圧迫萎縮 ⑥ 副腎、脾臓、腸間膜、腹部の大動・静脈等への腫瘍性癒着乃至圧迫 ⑦ 肝臓脂肪浸潤 ⑧ 副脾形成 ⑨ 下肢・陰囊の皮下水腫 ⑩ 食道粘膜における静脈怒張。

腫瘍の肉眼的所見： 原発部位と考えられる腫瘍組織は後腹膜内ほぼ中央に存し、形態は凹凸不整概して不規則で、その大きさはほぼ初生児頭大で横径 10 cm, 縦径 13 cm, 前後径 7.5 cm, その上界は脾臓に達し、これを圧迫萎縮に陥らしめ一部脾臓組織内に腫瘍性浸潤を認める。下界は小骨盤腔内に達している。しかして腫瘍塊は両側腎臓の前面に直接し、所々腎臓被膜と腫瘍性癒着を営み、一部腎臓組織内に腫瘍浸潤を認める。左副腎は腫瘍組織内に埋没し、右副腎は腫瘍組織と強く腫瘍性癒着を営むが両副腎共にその境界は明瞭で被膜によって明らかに腫瘍組織と境されている。腹部大動脈乃至両側総腸骨動脈ことに下空静脈等の外膜は腫瘍性

浸潤を認め腫瘍塊によって圧迫されている。この腫瘍組織は前方において一部腸間膜内に浸潤しているが腹膜を破壊して腹腔内に浸潤している像はない。腸間膜リンパ節、後腹膜リンパ節、後縦隔洞リンパ節は果々として腫瘍性の腫脹を認め、大なるは拇指頭大乃至鳩卵大に達しすべて被膜は明らかであるがことに腸間膜・後腹膜リンパ節周囲は原発腫瘍組織と強く癒着している。これら腫瘍組織の断面は軽く膨隆し、一般にやや汚穢灰白色髄様で所々暗赤黒色、不透明白色部等を混じて多様な色調を示している。質度は一般に中等度髄様乃至やや硬く、原発腫瘍塊の一部では石灰沈着像を証明し、所々強い出血をみる所もある。

腫瘍の組織学的所見： 原発腫瘍塊各部からの組織所見はほぼ類似している。すなわち腫瘍細胞は一般に小型乃至中等大で円形・類円形乃至楕円形でリンパ球よりも大きい。核は中等大乃至小型で円形乃至楕円形のものが多く、比較的小型のものは染色質に富み濃染し、微細構造は不鮮明。中等大乃至比較的大型の核の染色質は比較的量で時に胞状、少数ではあるが多核乃至巨核の細胞混じっている。細胞質は一般に少しばかりで淡嗜酸性でこれら腫瘍細胞は H・E 染色では淡赤染する絮状線維様物で纏絡されるような像を示す。また所々 Rosetten 様配列を示し、その中心部は同質性に淡赤染する。これら腫瘍細胞群は一般に鬆粗な結合織によって不完全な胞巣構造を示しているが、全体として円形細胞肉腫類似の構造である。嗜銀線維は腫瘍細胞間にわずかにしか証明できない。神経線維染色で少量の微細な線維構造を認めたのみ。これらの組織所見から当該腫瘍は Sympathogonioma の範疇に入れてしかるべきものと思惟する。なお腫瘍組織内の所々に種々の程度の出血、壊死を認め、石灰沈着を伴う部もみられた。リンパ節における転移腫瘍組織の像も原発部と全く同様の腫瘍組織像を示し、リンパ腺様組織が種々の程度に圧迫され残遺しているもの多く、またリンパ洞内への腫瘍細胞の浸潤像と共にリンパ行性の転移像を示す。

その他腫瘍組織は脾臓実質内に浸潤し脾臓実質組織を圧迫崩壊に陥らしめ、腎臓、副腎被膜等へも腫瘍細胞の浸潤増殖像をみた。なお腫瘍原発部周囲の小血管内に腫瘍細胞群の存在がみられたが、特に血行性転移結節の形成は明らかには認められなかった。副腎実質は左右共菲薄化ことに髄質の充血と線維化をみるのみ。

結語： 以上の所見から本例は腹部膨満を訴えた9カ月の男児で、副腎とは全く無関係に後腹膜から発生した Sympathogonioma で高度の出血、壊死乃至石灰沈着を伴っていた。転移形成は腸間膜、後腹膜、後縦隔洞リンパ節、腎臓、脾臓等に認められた。その他胸管の腫瘍性破壊による乳糜血性胸水、血性腹水等を伴い、腹部大静脈の圧迫による強い下肢浮腫も見逃せない。

109. Sympathogonioma の一剖検例

高林良光, 安藤幸子 (岐阜県立大学病理学教室)

An Autopsy Case of Sympathogonioma.

YOSHIMITSU TAKABAYASHI, SATIKO ANDO

交感神経母細胞腫の報告はわが国でもすでに約 52 例に達しているが、私共も最近その一剖検例を経験したので所見を報告する。

症例：昭和 27 年 2 月 3 日生の男児。

臨床経過：主訴、下痢及び腹部膨隆。27 年 11 月中旬より食思不振、時々嘔吐、1 日数回の消化不良便を訴う。その頃より腹部膨隆し、右上腹部に硬き腫瘤を触知するようになった。12 月初旬、約 1 週間に亘り全身に黄疸を認めたが、発熱はない。気嫌悪く、睡眠不良、12 月 17 日日本大学病院小児科に入院す。当時、貧血強く、顔貌は苦悶状なるも意識清明、出血や発疹は認めない。心音亢進するも副雑音を聴かず、頸部に独楽音を聴く。肺は右下部呼吸音やや減弱し、抵抗あり。肺肝境界は第四肋間腔。腹部は強く膨隆し、皮膚静脈の怒張著明。肝の下縁は季肋縁下、右乳線上 7.5 cm、正中線上 2.5 cm、左副胸骨線上 2.5 cm に触知する。肝縁は鋭、硬度軟、脾は触知せず。右側季肋部より左側にかけ腹部全体に硬き腫瘤を触知する。肛門内指診により前立腺及び直腸には異常認めず。

血液像は白血球 11,900、赤血球 340×10^4 、血色素量 (nach Sahli) 41%、色素指数 0.6、赤血球大小不同症軽度、幼若赤血球 (+)、網状赤血球 46%、血小板数 32×10^4 、血液型 O 型、白血球の百分比は好中球 72% (桿状核 3.5%、分葉核 68.5%)、好酸球 0.5%、好塩基球 0%、淋巴细胞 19.5%、単球 8%。

12 月 19 日試験的開腹術の際、少量の膿血様の腹水と後腹膜腫瘍を認めた。12 月 20 日午前 10 時 15 分死亡、午前 10 時 30 分剖検。

病理解剖所見：腫瘍はほとんど全腹腔に充満し、小児頭大で、腸及び腸間膜の後、すなわち後腹腔に広く拡がっており、比較的軟く、凹凸不平、断面は斑らに黄白色、諸所に出血して暗赤色、軟化巣がある。

副腎は左右共全く腫瘍化してどこにもその影を認めず、左右の腎は腫瘍内に埋没しているだけで被膜で界し、右腎の下極に近く、腎盂周囲、腎盂内及び乳頭実質内に腫瘍が増殖している。その他、脾、肝の右葉下面、横隔膜淋巴節、腸間膜淋巴節、肺門部淋巴節、気管分枝部淋巴節に転移巣を認めた。その他の所見として、腫瘍と十二指腸、脾、左右輸尿管との癒着、左右の水腎症、大動脈脂肪変性があった。

組織学的所見：この腫瘍は大体 2 種の細胞が区別され、一つは核染質に富む小円形核を持ち、小淋巴细胞よりやや大きい細胞で、Sympathogonien に相当し、他の一つは前者の 2~3

倍の胞状の円形または不正形の核を持った大きな細胞で Sympathoblasten に相当するものである。一部に巨態細胞も認められる。しかし Rosette の形成はほとんどない。格子状線維はまばらで、Bielschowsky 氏法で神経線維は認められない。Wiegel 氏のクローム親和細胞染色を試みたが、陰性であったから Phäochromoblastom ではない。

肝、右腎、脾、横隔膜淋巴節、腸間膜淋巴節、肺門部淋巴節、気管分枝部淋巴節の転移巢も同様の組織所見である。

以上の所見より、本腫瘍は副腎髄質から発生した Sympathogoniom である。

総括：この腫瘍は私共の調べた範囲では、上記本邦における報告例 52 のうち小児が 41 例で、1 年未満がその約 30% を占めている。全解剖数に対する頻度は、0.3% 程度ではなはだ稀なものであるが、小児腫瘍からみるとその 30% 余で、小児における悪性腫瘍としては重要なものと考えられる。

本腫瘍の発生論については、Wiesel 氏が副腎の交感神経起原を明らかにして以来、本腫瘍は交感神経原細胞より発生することがわかり、全く未熟型の Sympathogoniom、未熟型の Sympathoblastom、Phäochromoblastom、成熟型の Paragangliom、Ganglioneurom 等に理論的に分ける人もあるが、その間の移行型があり、必ずしも分類は容易ではない。従って一括して Neuroblastom と呼んでいる人もある。

本腫瘍はその転移の形成から臨床上 2 型に分け、(1) 肝、淋巴節ことに腸間膜淋巴節に転移があり、骨髄に転移のない場合を Pepper 型、(2) 頭蓋骨や長管骨に転移の多い場合を Hutchinson 型といい、前者は右側、後者は左側副腎より発生することが多いといわれている。

本例は両側の副腎が全く腫瘍化しているので、転移の部位から Pepper 型に入れ、まず右側に発生し、左側に転移したとみるか、あるいは、左右両側同時に発生したかは詳にし難い。

110. 腹腔内腫瘍 (Neuroblastoma ?) の一剖検例

奥山俊夫 (東京慈恵会医科大学)

An Autopsy Case of Abdominal Tumor (Neuroblastoma ?)

TOSHIO OKUYAMA

文中略字：T は腫瘍、Nb は神経芽細胞腫。

臨床像：須〇弘〇、1 歳 2 カ月女児、生後 9 カ月頃 (昭和 27 年 4 月) 消化不良あり医療により 2 週間にて治癒、その頃より顔色悪く体重の増加が止まり食欲不振強く便は 1 日 2~3 回しばしば粘液を混じた。同 8 月 9 日入院時 (生後 13 カ月) 所見は顔貌倦怠状、蒼白、貧血状、大泉門 1/2 横指開存、心音正、胸部理学的所見なし。腹部は多少膨隆、季肋下肝横指、脾 4 横指触知硬、頸、腋窩、鼠蹊部淋巴腺腫脹なし。入院後 37~38°C の間を弛張せる熱型をとり症状漸次悪化し腹部膨隆増強し食欲漸次消失羸瘦、ますます著明貧血高度のため鉄剤の投与、輸

液，輸血，30/VIII 腹部悪性腫瘍を考え Nitrogenmastard を 1~2 日間隔で 4 回使用せるも貧血高度となり中止す。腹部膨満強く死前 10 日の腹囲は 53.5 cm，血沈は 20/TX 1st. 7, 2st. 19，血液像，色素は 46~50% (Sahli)，赤血球数は 200 万~277 万，白血球数は 5400~9000，W.R.，村田反応共に陰性，尿は Urobilinogen (+) の他著変なし。臨床診断は腹腔内悪性腫瘍，10 月 2 日衰弱死，同 3 日剖検 (4425—86)。

解剖診断：(1) 腹腔のほとんど全体を占める不正球形の大きな腫瘍 (ca. 1500 gr, 20×18×14 cm)。(2) その他の広汎なる腫瘍の発育形成部位は腎，副腎 (両側共)，肝，脾，腸間膜，後腹膜及び頸部淋巴腺，腸腰筋，前縦隔膜 (胸腺部)，横隔膜，卵巢等。(3) 門脈主幹部腫瘍性栓塞。(4) 血腔腔水腫 (腹水 ca. 500 cc，胸水左右各々 ca. 100 cc)。(5) 左肺下葉鬱血水腫，右肺下葉無気肺。(6) 脾軽度萎縮。(7) 腎貧血と左腎盂軽度拡張。(8) 全身高度羸瘦。

T は両側の腎，副腎，脾，肝尾状葉及び大動脈周囲 (腹部以下) ならびに下空静脈，大小網膜等は T 塊と共に一大塊をなし腹腔全体を占め，脾下面，胃後面，肝下面に密着す。腸間膜も大部分 T 化し腸管の腸間膜附着部にも小指頭大までの T 結節多数にあり，T 後面は後腹膜下より腸腰筋へ浸潤し脊椎と密着するも骨への浸潤はなし。ほぼ球状で前腹壁との癒着はなく側腹壁より後腹壁への癒着は極めて強し。質度は弾力性硬，暗赤紫色，表面凹凸不平，剖面色は表面とほぼ同様にてところにより黄褐色を呈する部あり，前縦隔膜 (胸腺部) と下頸部淋巴腺，横隔膜等には拇指頭大までの T 結節あり胸腺は判別し得ず。肝臓の尾状葉は T 塊の中に埋没し判然せず，肝門部より肝実質内 T 浸潤あり白色質度やや硬，その他実質内には小豆大までの同様の T 転移巣少数散在す。腎臓は T 塊の中に埋没し外部からは不明，左腎は腎門部よりの T 浸潤強く，皮髄質共に菲薄となり黄褐色を呈し血容は少く，赤紫色の小 T 巣散在す。右腎は左腎より T 浸潤弱く腎門部より侵入するも主に周囲を囲む程度なり。腎盂拡張は軽度，副腎は T 塊の中に全く埋没するが切面でその存在がやや判明する。

組織像：諸部の T 像はいずれも同じで間質結合組織発育は悪く線維性細索を所々に散見する程度で胞巣像はない。その間の T 細胞部は僅少の線維を伴う細血管網で不完全な胞巣区割を示す。この不正形網膜内に T 細胞がやや粗開状に充満してはなはだ富細胞状を示す。所により血管網は種々の拡大を示した出血浸潤部もあり，その中に少数の T 細胞が散在する像もある。T 細胞形質は不明でほとんど裸核状，核は大体中等大の不正円形，卵円形で染質は中量で核仁はない。核のやや大形，小形の者も少数にあるが巨細胞はない。核が 10~20 カ位集合した小塊像は所々にある。判然たるロゼット像はないが不全な像は往々みられ，細胞から淡赤染細弱線維の放出像は所々にある。チグロイドは明視できない，核分割像はほとんど無い，核濃縮，崩壊を示す小壊死像は所々にあるが組織学的に大きな壊死はない。V. Gieson 氏法や鉄銀法でも線維発現は少なく T 細胞間の銀線維混在はほとんど無い。T 部の血管内に T 細胞進入はほとんどいたる所にある。

総括： 上記の像は核形から大体大円形細胞肉腫としてよいが母細胞と原発部が問題となる。まず淋巴肉腫を考えたが種々の所見（T 細胞形，血管性区劃，細胞間線維のほとんど無い等）からこれを否定してむしろ神経芽細胞腫（Nb）を考えたがこの組織像のみでは確定できぬ。それで副腎髄質からの発生が確かな Nb の I. 藤森氏報告例（日病会誌 6 卷），II. 八十島，吉井氏報告例（癌 43 卷 2, 3 号）の 2 例の組織像と比較した。間質線維の少なく細血管区劃があり細胞間銀線維のないこと等はなほだ似ておる。ことに T 細胞形はよく似ており本例では幾分大形の者が多くまた核崩壊があり組織像が I, II 例より幾分か悪化の点異なるのみ。ロゼッテン像が明視できないことも同様で（II では少数にあるが），患者はいずれも幼児である。これらの事項や上記組織像から私はこの T を Nb と考えた。チグロイドの明視不能も同様だが私は唯 1 個の神経節細胞混在をみた。しかし既存の者の残遺か否かは判らぬ。次に原発部だが，初め副腎を考えたが切片で確かに副腎内に T はあるが副腎の大部分ことに髄質部は相当広く残存し，T 細胞は主に髄質部血管内にあるか鋭界小結節状で外周からの侵入が思われる。唯後腹膜下で神経節からでたと想像するのみで確定できぬ。なお Nb は細胞形は未熟原始細胞形でも不同乱雑性は少なく粒揃いで核分割像，壊死もほとんどなく，はなはだ悪性と思えぬのに広汎な血行転移が多いことは，間質部線維が僅少で T 細胞が常にほとんど内皮層のみの血管に直接して血管内に進入し易い構成的関係を重視すべきだと思う。

111. 腹腔内腫瘍の一剖検例 中村 司（東京慈恵会医科大学）

An Autopsy Case of Abdominal Tumor.

TSUKASA NAKAMURA

主な臨床像： 武〇，46 歳男。家族歴，既往歴に特記事項なし。昭和 27 年 4 月中頃（死前約 2 カ月半）から右季肋部疼痛あり特に夜間に強い。右腹腔疼痛性腫瘍の主訴で 5 月 20 日入院，試験開腹術を行い剔出不能のため Ileotransverstomy を行い閉鎖（試験片診断は悪性腫瘍）。その後イレウス症状のため 6 月 17 日 Ileosigmoidstomy を行う。採食困難栄養不良で 6 月 26 日衰弱死，同日剖検（4395—56）。生前 X 線像で両肺に鋭界拇指頭大以下の陰影数個，右腹側に石灰化陰影あり。尿異常なし。診断腹部悪性腫瘍。

主剖検像：（1）右後腹膜下からでた巨大腫瘍（20×10×9 cm，800 g），（2）肺嚢水腫と両肺に拇指頭大前後の転移結節散在（十数個），（3）肺門部と後腹膜下淋巴腺転移，（4）出血性漿液線維素化膿性腹膜炎（貯液 2300 cc），（5）中度の脾腫と心，肝，腎の潤濁，（6）右腎乏形成（65 g）と左腎代償性肥大（240 g），（7）右下肢高度の浮腫，（8）全身高度の瘦削悪液質状態，（9）腹壁 2 条の手術創痕と回腸—横行結腸，回腸—S 字状部との吻合手術。

腫瘍は右後腹膜下部から膨隆しやや扁平長球状で右腹腔を占め表面は凹凸不平で小半球状凸出が所々にあり，ほぼ完全に粗粒な腹膜で被わる。肝，右腎，腸管，右総腸骨動静脈，坐骨神

経を圧迫するが強い癒着はない。脊椎、骨盤、肋骨とも癒着なく周囲との剝離は比較的容易だが、唯上行結腸右側の試験切除部附近にて腸管漿膜面と線維素線維性癒着と腫瘍浸潤様像を認む。腸間膜は表面粗糙なるが腫瘍と関係なく、淋巴腺腫大もない。腫瘍は厚い線維性被膜で完全に包まれ軟骨様の硬い部もある。切面はその約 2/3 位は中央部に大壊死巣があり出血も強く腫瘍の上、下端のみに実質状部がある。壊死部は所々著明に液化し小脂肪滴の混ざる汚い赤褐色潤濁液を入れ、流去後は不正囊胞状を呈す。この腫瘍部から 7 カ所、肺結節 6 カ所、肺門淋巴腺 1 個、大動脈周囲淋巴腺から 2 カ所切片を作った。

組織像： 一般に壊死が強く小壊死巣が方々に散在する。広い出血は壊死部が主、腹腔腫瘍壊死部にコレステリン結晶が所々にありまた一小部に石灰化、組織深部の腫瘍像は一樣でないが一般に間質結合組織の發育は悪く淋巴球集合は一部に中度位で一般にはほとんどない。腫瘍細胞はほとんど全部が中、大形でその形と配列が種々異なるから次の如く大別した。(a) 紡錘形細胞肉腫像、(b) 多形細胞肉腫像、(c) 網状細胞肉腫像、(d) 腺癌様像(あるいは内皮腫像)、(e) 乳嘴性囊胞腺癌像、(f) 単純癌様像。a は主に大紡錘形細胞だが往々はなほ細長い平滑筋様の所も少なくない同じ紡錘形でも形は一樣でない。d は細い間質上に大抵一列にならんだ上皮形細胞が不正形小腺腔様部を囲む、その形が円柱状の者は上皮らしいがまた不正形扁平状の者も多く内皮腫瘍像もある。b 像は主に a からでる。d の一部でも腫瘍細胞が多形性になるが弱度でその像も a からでた b とは異なる(多形細胞癌像)。核分割像は多く脂肪沈着は壊死部に多いが腫瘍細胞はほとんどなく脂肪細胞様の者は不明で粘液はない。各像の細説は略し供覧標本をみて頂きたい。以上の a, b, c は結合織性を d, e, f は上皮性を思わせる。また a から b, c に、d から e, f への移行は所々にあるが a, b, c と d, e, f 間の移行は確かでなく、ただ d から c への移行らしい像を小部にみるのみ。腹腔腫瘍は上記諸像がすべてみられ a 最多で b, c, d これに次ぎ e, f は一小部に見た。肺は a 最も多く b, c はずっと少ない。肺門腺は a 像のみで大動脈周囲腺の 1 個は d, 1 個は大部分 b, 一小部 d 像であった。結局 a 像が各部に広くて b, c も相当多く、この腫瘍の大部分は結合織性とみて良いが d 像も判然とある、a からかかる癌様像になりうるか否かは判らない。

綜括： この腫瘍の大部は a 像とみてよいが母細胞が線維芽性、脂肪芽性、筋芽性かの判定は難しい。a 部の細胞間の中数細線維混在から線維性を私は考えるにすぎぬ。次に a 一本建てで d, e, f をもその変形部とみるか否かはさらに難しい。a と d とが同じと思われぬ組織像で d 部はその細胞形や配列と線維との関係からも上皮性と思われる。これを上皮性とすれば癌肉腫である。肉腫は後腹膜部から得るが癌は腹腔臓器からの発生でなければならぬ。本例では胃腸その他に異常はないから腹腔内原発とみななければならぬ。結局この癌肉腫は後腹膜部からの奇形腫悪化が最も疑われる。ただこれを紡錘形細胞肉腫一本建てとみれば問題は別となる。私が供覧の主意は d 部を上皮性とみてよいかまた a が d 像になり得る可能性の有

無を判定して頂きたいためである。

112. 奈良県の癌について (第四報)

佐藤寿昌, 中井尚之 (奈良県立医科大学, 奈良県衛生部)

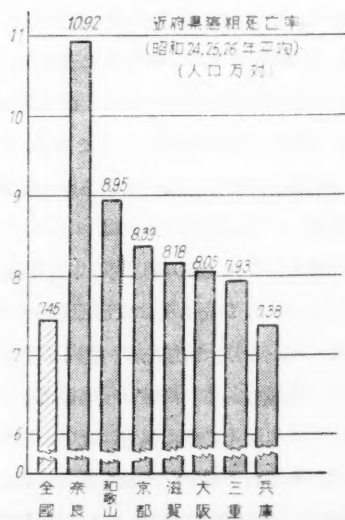
On Human Cancer in Nara Prefecture (4th Report)

HISAMASA SATO, NAOYUKI NAKAI

奈良県における昭和 24, 25, 26 年 3 カ年間の癌粗死亡率は 10.92 (人口万対) となり, 近府県あるいは全国平均 (7.45) に比して依然高率である (第 1 表)。本県には特殊の事情が存在する地方があるから, これら特定の環境と罹癌との間になんらかの関係が存在するのではなからうか, との想定のもとに内因的ならびに外因的にその関係の有無を追求している。調査方法は従来の如く現地に赴き, カード記入法により癌を有する家系, 血族結婚の頻度等を中心として県下 7 カ村について調査を行った。その要約は第 2 表に示す。すなわち対象戸数合計 5814 戸中, 集計戸数の合計は 4136 戸である。癌戸数とは世帯主の世代 (世帯主ならびにその同胞), 世帯主の父母の世代 (父母ならびにその各々の同胞), 世帯主の祖父母の世代 (祖父母ならびにその同胞) の三世代中, そのいずれかに癌ありとなすものの戸数であり, 血族結婚戸数とは世帯主とその配偶者, 世帯主の父母の間, 世帯主の祖父母の間のいずれかに血族結婚の存在するものを単位となし, 同一家系に血族結婚の重複するものは別に考慮した。血族結婚の範囲は六親等を含む。これによれば癌発見率は室〇, 増〇両村において著しく高率であり, 血族結婚率は概ねこれに平行する。なお血族結婚の頻度を世代別に調査すれば, 世帯主とその配偶者の間におけるものが著しく多数である。この事実は血族結婚の習慣がかなり以前より存在することを想像せしめ, 調査に現れた父母あるいは祖父母間の血族結婚の頻度はむしろ過少であると解すべきであろう。第 3 表は世代と癌の関係を示す。これによれば父母の世代に最も多く, 他の世代は僅少である。すなわち祖父母の世代の低率は罹癌根拠が不確実なることが関係し, 世帯主の世代の低率は未だ癌年齢に達しないもののあることが関係すると解される。癌と血族結婚との関係についてはさらに周到豊富なる調査が必要と思われる。

これらの地方には茶がゆを常用する習慣を有するが, これについて温度と量を調査するに, 高温常用者は従来の憶説に比し遙かに少ない。しかし多量摂

第 1 表



取る習慣を有する事実は注目さるべきであろう。(文部省科学研究費による)

第2表 調査表による一般観察

町名村	集計戸数	集計率	癌発見率 (癌戸数)	血族結婚率 (血族結 婚戸数)
高 ○	276	63.4% (276/426)	30.4% (84/276)	17.0% (47/276)
都○野	577	79.8% (577/723)	31.9% (183/577)	31.9% (183/577)
宇○志	506	88.7% (506/571)	31.0% (157/506)	28.5% (144/506)
川 ○	1196	72.8% (1196/1643)	10.4% (214/1196)	24.7% (296/1196)
室 ○	471	72.9% (471/646)	50.1% (263/471)	30.0% (141/471)
御 ○	675	57.5% (675/1128)	32.9% (222/675)	25.6% (173/675)
曾 ○	435	64.3% (435/677)	40.0% (174/435)	32.8% (143/435)

川○村の井○部落

集計戸数	集計率	癌発見率 (癌戸数)	血族結婚率 (血族結 婚戸数)
71	82.6% (71/86)	14.1% (10/71)	32.4% (23/71)

第3表 世代別癌発見率

世代別 町村名	I	II	III	IV	V
高 ○	8.3% (7)	51.2% (43)	21.4% (18)	19.0% (16)	0
都○野	7.1% (13)	50.3% (92)	21.9% (40)	20.8% (38)	0
宇○志	10.2% (16)	37.6% (59)	26.8% (42)	24.2% (38)	1.3% (2)
川 ○	8.4% (18)	52.8% (113)	26.1% (56)	11.7% (25)	0.9% (2)
室 ○	3.0% (7)	58.5% (138)	16.1% (38)	22.0% (52)	0.4% (1)
御 ○	6.3% (14)	58.6% (130)	18.9% (42)	14.4% (32)	1.8% (4)
曾 ○	6.7% (12)	43.1% (77)	20.7% (37)	27.9% (50)	1.6% (3)

川○村の井○部落

I	II	III	IV	V
0	80% (8)	10% (1)	10% (1)	0

(第3表注) I : 世帯主の世代 (世帯主並びにその同胞) に癌のあるもの
 II : 父母の世代 (父母並びにその同胞) に癌のあるもの
 III : 祖父母の世代 (祖父母並びにその同胞) に癌のあるもの
 IV : 二世代に亘るもの V : 三世代に亘るもの

V. 発癌・移植 Carcinogenesis, Transplantation

113. 発癌組織の糖代謝酵素作用の切断に関する実験的研究

天野重安, 田頭勇作, 小原幸信

Studies on the Experimental Interruption of the Ferment System of
 Glucose Metabolism in the Sarcoma Producing Tissues (5 th
 Report) (A Malignant Plasma Cell Tumor of a Rat
 Among These Experimental Series)

SHIGEYASU AMANO, YUSAKU TAGASHIRA, YUKINOBU KOBARA
 (Pathological Institute, Kyoto University)

We have continued our research for these several years based on our previous information that among various substances monoiodoacetic acid (abbreviated M. I. A. A.) markedly promoted the occurrence of glucosesarcoma preventing the activity of sugar metabolism ferments locally in vivo. M. I. A. A. plus glucose

solution on one side and O-A-T on the other side were injected subcutaneously for three months and about from 250 to 300 days after that sarcoma appeared in three of 7 experimental cases, on the location where O-A-T was injected. Furthermore, in one of three cases treated only with M.I.A.A. and that survived more than 500 days, fibrosarcoma was recognized.

So, similar method of injection was applied on the experimental animals for three months by various combinations of M.I.A.A., glucose and O-A-T, but no trace of cancerization was noted. Perhaps this was due to the strain of rats used and the method of administration of cancerogenic substances. Another experiment was held. Injection was continued for a year under the same conditions. About 500 days passed, but no cancerization tendency was found in the animals treated with glucose or O-A-T only. Fibrosarcoma was found in the locality where M.I.A.A. was injected in 2 of 9 cases (which survived from 280 to 450 days from the beginning) previously administered with M.I.A.A. on the one side and O-A-T on the other. In case of the rats treated only with M.I.A.A. 2 cases survived more than 500 days and fibroma appeared in one case (survived about 500 days) and plasma cell sarcoma in the other (survived 530 days). Even in case of the rats died with M.I.A.A. revealed more manifest proliferation of fibroblasts than the other groups, and this fact limited that M.I.A.A. was applicable as a cancerogenic substance, though pretty long time was necessary till it acted. Especially, M.I.A.A. inhibits the actions of not only triose-dehydrogenase but a few dehydrogenases that imply "-SH protein", quite important in vital oxidative process. This fact gives us some useful information in the analysis of cancerogenic mechanism.

Plasma cell sarcoma found in a case treated with M.I.A.A. presented continuous infiltration (through subcutaneous muscular layer) to real abdominal wall, diaphragma, mediastinum, pulmonary parenchyma, etc., and metastasis was found so far to both axillary glands and peri-aortic lymph nodes. In sections, tumor cells were generally round or oval in shape, but widely varying as to the sizes, and their nuclei lay excentrically and cart-wheel like structure was observed. Similar findings were observed by smear, and nucleoli were smaller than in case of human myeloma, protoplasm was strongly basophilic, and clear zone was seen on one side of nucleus. By silver staining, comparatively thick silver fibers were proved in the tumor tissue, but no connection between tumor cells and the fibers was seen. Peroxidase reaction was negative. Protoplasm of these tumor cells was stained red by methylgreen pyronine staining. According to Fukase, tumor cells of human myeloma indicate characteristic findings that round mitochondria distribute around nuclei in case of supra vital staining. As in our case Janus-green granules tended to distribute in the central area of the protoplasm, but these granules were rather rod-shaped. Neutral-red vacuoles distributed irregularly among these granules, but smaller in number, and sometimes they

formed rosettes on one side of nuclei. Carbon particle phagocytic ability was negative by the film method. In addition, we were able to confirm these findings supravitaly by phase contrast microscope. Protein cylinders were found in renal tubules of the rat in which the tumor appeared primarily.

This tumor was transplantable, and five generations have passed till now. In case of the experimental animal to which the tumor cells with strong proliferative potency were transplanted, intense anemia was elicited 15 days after the transplantation, and extramedullary myelopoiesis was observed in enlarged spleen. This picture corresponds to the fact that strong anemia appears almost always in case of human myeloma.

附 議

中原和郎：モノ沃度醋酸を与えた動物で、酵素系が果して阻害されているかどうか確かめられているか？ 所謂酵素毒と知られている物質は試験管内での作用は顕著でも生体内では全く影響を示さない場合が多いのを見ているので、この点を伺いたい。

飯島宗一：ただ今の可移植性形質細胞腫で、Bence-Jones 蛋白質が検出されるか否かおうかがいしたいと思います。

天野重安：この一沃度醋酸の作用を葡萄糖肉腫問題と組合す実験は戦時中着想して、餌のために幾度か中断、戦後続行したが、私としては腫瘍の糖代謝という腫瘍新陳代謝の本道をゆくものと信じて、ここまですべて重ねて実験したものです。わき道ではあるがこのたび形質細胞性悪性腫瘍を得て、私の他の研究との関連もあり、腫瘍新陳代謝が大いに究明されるものと張切っている次第です。

尿や血液の検索はすでに行っているが、腫瘍の株が強力化した後の成績（初め3代まではペニシリン、ストレプトマイシンで雑菌混入を圧へに掛った。4代以後株が活潑となった）と併せて発表します。

114. Methyl di-(2-chloroethyl) amine-N-oxide hydrochloride, (Nitromin) による発癌実験（予報）

蔵岡小太郎（癌研究所）

Experimental Carcinogenesis with Methyl di-(2-chloroethyl) amine-N-oxide hydrochloride (Nitromin) (Preliminary Report) KOTARO WARABIOKA

放射線が癌の治療に有効であると同時に発癌作用もあるのと同様に、発癌物質に癌の発育抑制作用があり、逆に癌の治療剤に発癌性がある事実は、癌原性炭化水素、ウレタン、4ジメチルアミノスチルベン、ナイトロジエンマスタード等において知られている。

すなわちナイトロジエンマスタードについては癌治療剤としての作用と同時にマウス及びラットに肺癌、白血病、肉腫等を発生させることは Boyland, Heston, Griffin 等によって報告されている。

最近ナイトロジエンマスタードそれ自身よりも毒性が少ない利点からその癌治療剤としての利用が再認識されて未だその N-oxide についても肺癌、白血病に対する発癌性が考えられるが、未だその報告を見ない。この発癌実験を行い、予備試験の途中ではあるが、マウスにおい

て白血病 2, 肺腫瘍 3 (肺腺腫 2, 肺癌 1) を得たので報告し供覧したいと思う。

方法： 供試動物は生後 3 乃至 6 カ月の雑系マウス。餌は小麦 80% 弱, 削節 15%, 菜種油 3%, 薬用酵母 3%, 肝油 0.05% を混合したものの外に週 3 回適当に葉菜を与え, 水は必要量を充分に与えた。

1. 体重 pro kg. 10 mg 相当量ナイトロミン生理的食塩水新鮮溶液 0.2 cc 2 日間隔にて 4 回尾静脈内注射。2. 体重 pro kg. 5 mg 相当量ナイトロミン生理的食塩水新鮮溶液 0.2 cc 毎週 2 回腹腔内注射。

成績： 1. 静脈注射群に有効総数 11 匹中第 1 例は 143 日目 ♂ に粟粒大 2 個, 第 2 例は 198 日目 ♂ に帽針頭大 1 個のそれぞれ肺腺腫を, 第 3 例は 247 日目 ♂ に半米粒大の肺癌を認めた。第 2 例の像には癌性変化を来し始めているのではないかと考えられるものがあった。2. 腹腔内注射群に有効総数 18 匹中第 1 例は 40 日目 ♂ に脾臓及び腸間膜淋巴腺の著明な肥大を認め, 検鏡により脾, 淋巴腺, 肝, 腎等の諸臓器に白血病細胞 (淋巴系と考えられるもの) の著明な浸潤を認めた。第 2 例は 85 日目 ♀ に腸間膜淋巴腺の著明なる肥大, 肝の肥大及び真珠様白色腫瘍性浸潤と思われるものを無数に認め, 腹水も 0.7 cc あり, 白血病細胞と考えられるものを認めた。検鏡により肝, 脾, 淋巴腺, 腸管濾胞, 脳, 肺, 骨髓等の各臓器に白血病細胞の浸潤を認めた。血液塗沫標本中には一部分裂像と思われる像を, また脳, 腎, 肺等の血管中に白血病性細胞の栓塞状の像を認めた。白血病細胞は淋巴系及び単球系白血病細胞の像を呈するものが多い。136 日目 ♀ にも腸間膜淋巴腺, 腸管濾胞, 肺等に強い白血病様病変を認めた。

考察： マウスにおいては特異な発癌性を持った近親交配系も多数存在するが, 雑系においても肺腫瘍及び白血病は稀ではあるが自然発生も知られている。本実験に使用したマウスは雑系ではあるが ♀ には約 10% 程度の乳癌発生頻度を有するものであるが, 今までの所では肺腫瘍及び白血病の自然発生は見えていない。従ってナイトロジエンマスタードによる発癌報告を考慮すれば, 本実験の成績から見てナイトロミンにも肺腫瘍及び白血病に関する発癌性または少なくとも発癌誘発作用は存在するものと考えられる。肺腫瘍, 淋巴芽細胞腫低率発生系たる Mac Dowell の C 系によってどの程度誘発性があるか, また腫瘍嫌発生系たる Little の C57 BL 系によってどの位発癌性があるか, その発癌性について検討してみたいと考えている。

附 議

吉田富三： 1) 白血病様変化の移植は如何ですか。中村君が示説に出しておりますが, 同君は Azo 色素で白血病様変化を起して移植を試みているが仲々移植できない。

2) 可なり前のこと, たしか K. H. Bauer が癌原性炭化水素を以て癌の抑制を試みた事があります。レントゲンは抑制作用と同時に癌原性がある。ナイトロゼンマスタードまたしかり。現在では抑制に有効なほどのものはおおむね正常細胞に適当量作用させれば癌原性を示す。これらのものの細胞作用から当然予想されることと思う。N-oxide にも同様の作用あることは当然考えられるので, 今後の成績に期待します。この方面の研究に有意義な実験と思います。

115. ホルムアルデヒド水溶液反復皮下注射部位に発生したる 「ラッテ」の可移植性肉腫について

渡辺文友, 富永信子 (長崎大学家畜医学研究所)

A Case of Transplantable Sarcoma of Rat Growing in the Injected Area of the Skin by the Repeated Subcutaneous Injection of 0.5% Formaldehyde Water Solution.

FUMITOMO WATANABE, NOBUKO TOMINAGA

生体の細胞蛋白を破壊しあるいは死後の組織を凝固させる性質を有する「ホルマリン」が「しようじょうばえ」に対して致死突然変異 (lethal Mutation) を誘発する実験は Rapoport, T. A. (1946), Kaplan, W. D. (1948), Auerbach (1949), Burdette, W. T. (1952) 等により行われている。Rapoport は「ホルマリン」の突然変異惹起作用を「ホルムアルデヒド」の Co-group と染色体との間の化学的作用に帰している。

かかる生物学的作用を有する稀釈ホルマリン (0.5% Formaldehyde 水溶液) 0.8 cc を、内部交配 5 代を重ねた「ラッテ」10 匹の背部皮下に毎週 1 回約 1 年 5 カ月の間注射を続けた。注射を中止してから約 20 日の後に 1 匹の 200 g 以上の大「ラッテ」の背部の注射部位が次第に膨隆し、その後およそ 3 週間してチャボ卵大となり動物は斃死した。腫瘍の中央部は泥状に融解し血性の液約 1 cc を容れていた。転移なし。組織的には紡錘形細胞を主とする多型細胞肉腫の像を示し、ミトーゼ多く、血管の新生、壊死竈、出血等が相接して現れている。銀繊維は紡錘形細胞の多い部分に多く増生し、円形細胞を主とする部位では僅少で繊細である。この腫瘍の小組織片を同系統のラッテの皮下に移植したるに、4 匹中 2 匹に陽性。3 代目からは 100% つくようになった。現在までに移植 9 代 32 匹に及んでいる。移植率は 0.87% である。移植後の生存日数は最短 11 日、最長 44 日、平均 25 日である。転移は縦隔竇へ転移した 1 例の外は見られなかった。移植腫瘍は血管の新生著しく、内部は出血及び壊死を起し血腫状を呈するものをしばしば見る。側腹皮下に移植したものは腹節を浸潤して腹腔へ半球状に膨隆することがある。腫瘍内へ貯留した血液の中には紡錘形、円形、楕円形、腎形その他のいろいろの形状の核を有する腫瘍細胞が個々に存在し、または同形のもの、あるいは各形のものが入りまじり互に連絡した腫瘍細胞群を作っているのが見られる。なおミトーゼが比較的早期のものには多く見られる一方、空泡変性に陥れる細胞もある。腫瘍組織の浮游液では移植陽であるが、上記の腫瘍内血液あるいは淡赤色血清状液をピペットで少量とり、これを皮下並びに腹腔へ入れるといずれも陽性である。腫瘍内血液または腫瘍細胞の浮游液を腹腔へ入れると、20 日乃至 1 カ月後には、灰白色または赤色の、帽針頭大から大豆大まで (移植後早期のものではもちろん

んはるかに微小である)の球状の腫瘍結節が腸間膜または大網上にザクロ状にまたは玉をつみ重ねた如く集り一塊をなすと共に腹壁や横隔膜下面にも多数の小結節を作ることが多い。今までの腹腔内移植で腹水がたまつた例はない。この腹腔腫瘍表面にスライドグラスを当てると膿状液がつき、これをギムザ染色すると主として円形核の細胞、時に紡錘形細胞あるいは橢円核の腫瘍細胞が個々にまたは5個乃至10個連絡集結して群を作り、あるいは橢円形核の細胞と紡錘形核の細胞等が互いに混在して一群をなしているものもある。稀にミトーゼを認め、膨大して空泡変性を起しているものもある。腹腔に液体が認められない場合、蒸留水または生理的食塩水を少量腹腔へ入れてできた潤濁液を皮下または腹腔に入ると移植可能である。

腫瘍内血液及び浮游液の塗抹所見において、各種の形状の細胞が個々に分離しているので、これを腹腔へ入れた場合に発生した多数の腫瘍結節はそれぞれ相異なつた細胞よりなる結節が形成されるのではあるまいかとの想像の下に、微小な多数の腹腔内結節を組織的に検した。毛細血管の新生が多く壊死嚢もしばしば見られる結節(肉眼上赤色に見えるもの)と、毛細血管は少なく壊死嚢も見られない結節とに分けられるが、その中間に位するものもある。この場合腫瘍結節の発育の時期的関係を考慮せねばならぬ。一般に結節の周辺部は細胞の配列が粗で円形核の細胞よりなる。それより内方には紡錘形細胞の層がしばしば現れている。連続切片で観察しても紡錘形細胞の多い結節と少ない結節とがあるが、その差異は明確でない。要するに本例の如き多型細胞肉腫に見られたる各形の細胞のみよりなる結節は生じなかった。周辺が円形核の細胞でその内方に紡錘形細胞の層が現れ、かつ隣接の結節から圧迫されていたと思われる表層の一部は紡錘形の細胞よりなる点から考えると、本腫瘍の細胞の本来の形は円形のものであるらしく、これが非常に軟かで周囲からの圧迫や牽引によりいろいろに変形しているものと想像ができる。

各結節は累積したように集っている場合は、その各の球状の結節は互に繊細な結締組織で結合しているのみで、その間に血管の連絡は考え難い。最底部に位する結節は腸間膜の脂肪組織との間に血管の交通が明瞭に認め得たが、これと他の結節との間には血流の交通は認められなかった。かかる結節を皮下移植すると発育が盛んである。

以上 0.5% Formaldehyde 水溶液と反復皮下注射した部位に発生した「ラッテ」の可移植性の肉腫の組織所見、移植実験、塗抹材料の細胞所見について述べたが、1例のみの発生であるがゆえにかかる腫瘍が Formaldehyde の作用によって生じたものか否かの決定は今後更に多くの動物をもってする実験に待たねばならぬ。

116. レ線癌の実験的研究 金田 弘, 渡辺 研, 松沢大樹

Experimental Studies upon X-ray Cancer

HIROMU KANEDA, MIGAKU WATANABE, TAIJU MATSUZAWA.

(Department of Radiology, Faculty of Medicine, Shinshu University)

Experiment 1. Hybrid mice of near kinship and adjacent natal days (120.7 days) were used. The area of 1.5 cm in diameter was tarred at the bases of their tails twice a week. After the formation of some warts by 15 tarrings during 45 days, the tarring was stopped and the area was X-rayed. Physical factors of the irradiation were: 40 KVp., 2 ma., 1 mm Al. filter, 3 cm target-mouse distance, 1.5 cm. in diameter, output 120 r per min. (Phillips tube). In regard to the irradiation, the animals were divided into three groups, each of which received different partitioned, but in total the same dose. A group—100 r each time, 6 times a week. B group—600 r each time, once a week. C group—2400 r each time, once for four weeks.

After the irradiation of 11400 r in total during 143 days, the mice were dissected and histologically investigated. The results were:

	Died, Survived.		New formations observed.
A (8 cases)	3	5	papilloma (3), wart (2)
B (8 cases)	3	5	cancer (3), precancer (1), papilloma (1).
C (8 cases)	8	0	(All died after the first irradiation).

As seen above, the mice which received more dose each time showed longer tendency of cancer formation in contrast to those which received less dose each time in spite of the same total dose of two groups.

Experiment 2. The lumbal region of three rabbits was X-rayed 6 times a week at the rate of 200 r each time, with following physical factors: 120 KVp., 2.5 ma., 4 mm Al. filter, 25 cm distance, 2.5 cm in diameter, output 25 r per min.

No. 1 died after receiving 36100 r in 299 days, without formation of any malignant tumour.

No. 2 died after receiving 43000 r in 378 days. A tumour of thumb-head size was found in the irradiated part of the ilium and was proved to be a polymorphcellular chondroosteosarcoma. A small metastasis was found in the lung.

No. 3 died after receiving 53800 r in 513 days. Also in this case, a tumour of about equal size was found in the same part of the ilium and was proved to be an ospeoplatic sarcoma.

117. Butter Yellow 肝癌の発生条件に関する研究 (第1報)

溶媒としての Laurin 酸エチルエステルの効果

並びに Cholesterol 添加の影響

佐藤寿昌, 板野龍光, 青木秀夫 (奈良県立医科大学病理学教室)

Studies on the Conditions of p-Dimethylaminoazobenzene Carcinogenesis.
(Initial Report) Effect of Lauric Acid Ethyl Ester as Solvent and
Influence of Added Cholesterol.

HISAMASA SATO, TATSUMITSU ITANO, HIDEO AOKI

DAB 肝癌の発生においては溶媒の果す役割が大きい。溶媒の種類及び量的変化がもたらす発癌率の差異については Klein, Harris 等の業績があるが、これら溶媒の性状と発癌の遅速との関係についてはなお明らかでない点が少なくない。その点を考慮して、化学的に単一な Laurin 酸エチルエステル (LAEE) を溶媒に用い発癌効果を追求し、更に Cholesterol を種々の時期に添加して肝癌の発生並びに増殖につき観察を続けている。

体重 80~150 g の雑系大黒鼠を雌雄ほぼ同数使用。飼料は精白米の粉末に次の物を添加し基本食とした。すなわちエビオス 6.5 g, 食塩 4.7 g, CaCO_3 4 g, K_3PO_4 5 g, MgSO_4 1.35 g, $\text{EeNO}_4(\text{SO}_4)_2$ 0.65 g に米粉を加え 1 kg とす。これらの調製は Miller の処方の一部参考とした。なお肝油を 1 匹につき週 1 滴, 魚粉・野菜の少量を 4~5 日に 1 回投与した。上記基本食に対し LAEE 及びオレフ油はそれぞれ 2%, DAB は初期 5 週間 0.04%, 以後 0.06% (木下法は終始 0.06%)。Cholesterol は香川に準じ 0.2% 与えた。A 群; オレフ油+DAB, B 群; LAEE+DAB, B' 群; LAEE+Cholesterol+DAB, C 群; LAEE+DAB を 11 週間, 以後基本食, C' 群; LAEE+Cholesterol を最初の 50 日間以後 11 週間はこれに DAB を添加, 以後基本食を与え目下実験継続中である。D 群; 対照とし LAEE 単独投与。各群は

実験群	実験例数	生存数	体重(平均) g		肝重(平均) g	肝係数(平均)	脾重(平均) g	癌	肝硬変症の程度 (発癌せるものを含む)			
			始	終					I	II	III	IV
A	50	38	116	158	20.4	12.7	2.0	25 (66%)	0	2	13	23
B	48	35	121	170	19.1	9.3	1.7	10 (29%)	0	7	11	17
B'	28	15	111	121	17.1	14.2	1.8	7 (47%)	0	0	3	12
C	29	23	148	178	8.8	5.3	0.5	0	22	0	1	0
D	10	5	167	208	7.3	3.6	0.4	0	0	0	0	0

注 1. 肝係数 = $\frac{\text{肝重}}{\text{体重}} \times 100$

2. 発癌率は最初癌を認めた時 (119 日) 以後の生存数に対する発癌数とす。

3. 肝硬変 I は肉眼的に肝表面平滑, II は部分的に細顆粒状, 検鏡的には、いずれも小葉を囲み胆管上皮・円形細胞・線維芽細胞等の増殖をみるが、膠原線維を証明しない、あるいはわずかに証明するもの。III は肝表面の全般が軽度, IV は高度に凹凸不平で、検鏡的にはいずれも明らかに膠原線維が小葉を取囲むもの。

DAB 投与より 193 日目に屠殺し、D 群は 260 日まで観察した。

119 日以上生存のものを上表にまとめた。実験途中の死亡例中癌を見出したのは B' 群 (119 日)、A 群 (122 日)、B 群 (175 日) の順序であり、119 日より最終実験日 (193 日) の間における発癌率は表の如く A 群 (オレフ油+DAB) が約 66%、B' 群 (Cholesterol 添加) が約 47% で、B 群 (LAEE+DAB) は 29% で最低である。なお LAEE 単独投与群 (D) の肝については特記すべき変性を見ない。

Klein 等 (1945) は 0.06% DAB 添加食を 4 カ月、引続き 2 カ月を基本食で飼育した実験において、Laurin 酸 5% 添加群では発癌を見なかった。一般に発癌を左右する条件には発癌物質の純度、溶媒の性状、合成食の純度、動物系等が考えられる。しかし Harris (1952) の DAB 発癌実験においては動物の各系の間に著しい差を認めなかったとなす成績を参照すればわれわれの実験における発癌の遅速は溶媒による所大なりと解し得るであろう。すなわち B 群 (LAEE+DAB) における発癌を標準とみなすべきであり、従って A 群 (オレフ油+DAB) の成績は発癌促進的であると解される。

Cholesterol の発癌に対する影響は従来必ずしも一致をみななかったが、本実験では発癌頻度を高めるようである。この機序の解析すなわち発癌を助長するのか、増殖を助長するかについての実験は目下進行中である。(本研究は文部省科学研究費による)

附 議

森 和雄： 特にエステルを使用されたわけ？ ラウリン酸エチルエステルは腸内でラウリン酸を分離しないか、さすれば Miller 等はラウリン酸 2.4% 添加飼料で肝癌の抑制をみている。私は水酢酸添加によってかなりの肝癌抑制をみていることを追加する。

118. 3-4 「ベンツピレン」に因る「マウス」皮膚癌の発癌過程の 病理組織学的研究、殊にその結合組織の態度

宮田 栄、石川俊郎、小野田孝治 (金沢大学病理学教室)

Pathological-histological Studies on the Carcinogenesis in the Skin of the
Mouse Exposed to 3-4 Benzpyrene. Especially on the Attitude
of the Connective Tissue.

SAKAE MIYATA, TOSIRO ISIKAWA, KOJI ONODA

実験的腫瘍は腫瘍発育の各段階における変化過程を形態発生的に追求し得るので極めて好適である。

われわれはマウス皮膚癌の発癌過程を病理組織学的に追求するため、0.3% 3-4 Benzpyrene-Benzol 溶液を、白色成熟マウスに毎週 2 回、16 週間継続塗布して、毎週定期的にこれを屠殺し、特にその間質結合組織線維及びこれに伴う基質の態度について検討した。

A) 間質結合組織線維について。塗布 1 週後頃より真皮膠原線維の膨化を伴う蜂窩織炎性皮
[GANN, Vol. 44, 1953]

膚炎が認められ、5週では肉芽組織様線維形成が起る。すなわち新生線維は線維網を形成する。増殖を来した上皮索はこの線維網に接して肥厚する。10週目では上皮性成分の再生増強に伴い線維の再膠原化が認められ、特に真皮深部において著しい。

乳嘴腫形成期(11~14週)：前段階に引続き過剰に増殖した上皮は乳嘴腫を形成する。この段階の特徴的所見は上皮性及び間葉性組織成分の協調性増殖の過程が判然と認められ、上皮性過剰増殖と間質結合組織線維の新生とが相互に連繋を保っていることである。間質の再膠化せるものは次第に消失し、細線維が粗大な線維網を形成する。この鬆疎な組織間隙は上皮索の旺盛な芽生を容易ならしめるものと思われる。

初期癌化(14~16週)：乳嘴腫の内向性増殖が著明となり、表皮が不規則に真皮内へ増殖侵入したものは、Hueckのいわゆる *Carcinoma Fibroepitheliale adenoides Keratosum* の像を示す初期癌像を認めしめる。この段階では癌性の上皮増殖と間質結合組織の新生増殖との連繋は乳嘴腫のそれに比較して不完全であるが、未だその *Fibroepitheliales Wachstum* の像が顕著である。すなわち癌組織の浸潤発育が極めて弱く、その間質線維機構は一部においてわずかに破壊を示すにすぎず、基底膜は明瞭に残存し、繊細な網状線維は比較的整然たる走行を保っている。

癌進行期：前段階に引続いて上皮細胞の癌性増殖が顕著となったものは、角化を伴った扁平上皮癌の像を呈し、上皮結合組織性連繋は認められず、結合組織線維機構の破壊を招来している。その発育状況に応じて、間質の増殖程度は区々である。比較的豊富な間質の増殖を伴ったものは胞巣状構造が判然とし、胞巣辺縁に接して増殖した細線維は比較的規則正しい走行を保っている。しかし浸潤性増殖の強度な像を示すものは間質の増殖を伴うことが極めて少量か、あるいは全くこれを伴わず、既存組織隙に直接侵入増殖しており、胞巣状構造は判然としない。また末期癌の像を示すものは、既存間質は強い滲出性炎を伴い、線維機構は破碎されている。

B) 間質における基質について。基質の量的質的変化を検索するため、Hotchkiss染色法を用いた。

炎症像強き時期では、膨化した膠原線維は次第に相融合し、強く染色している。基質の親水性が増加したものと思われる。炎症像が消褪すると、真皮内に認められる粗大網状の細線維は陽性度が低い。再膠原化が起ると、基質はほぼ正常に復する。

乳嘴腫形成期では中等度陽性の細線維を認め、初期癌化においては、細線維は強染する。両期とも基底膜は膜様構造を失い、基質の脱失した網状に認められる。

癌進行期：胞巣状構造の判然とした型のもものでは初期癌化におけると似た像を呈するが、浸潤性発育が昂まるにしたがい、癌細胞群に接して特殊な膜様または網状構造物を認めず、間質は弱陽性の散在性の細線維構造として認められる。基質は癌の進行度の昂まるにしたがい、Gel状、水不溶性の性状から、Sol状または水溶性の状態に変化したものと思われる。

以上の発癌過程の形態学的変化を要約すると、1) 表皮の退行性変性と真皮の強い炎症。2) 両者の協調性増殖：真皮における細線維増生。3) 毛包、毛包腺の再生機能増強を伴う上皮性増殖と、細線維の再膠原化。4) 上皮性過剰増殖（乳嘴腫形成）及びその完全なる上皮結合性連繋保持。5) 初期癌形成：上皮結合性連繋はその一部において破綻を示すが、全体像として未だ認め得るもの。6) 純上皮性増殖（癌化進行）：すでに上皮結合性連繋は完全に破綻を来し、結合組織維機構の破壊を招来す。の六つの發育段階を設定し得るものと思う。

かかる事実から発癌過程には単に上皮性細胞成分の変化のみならず、間質結合組織維ならびに基質においても特徴的な変化が認められ、これらが重要な役割を演じているものと考えられる。また発癌前の過程中には、上皮性成分及び間質組織維機構に変性及び再生の過程が繰返され、発癌後においても、少なくともその初期には両者間には増殖の協調性が存在することを知った。

附 議

吉田富三： 山極先生はタール癌が深部増殖を始める前に弾力組織に変化あることを重視されたが、貴実験の弾力組織の変化について知りたい。

119. 20-メチルコラントレン, 9:10-ジメチル1:2ベンズアントラセン及びクリセンによる AAF 癌の抑制

宮地 徹, リナ・モツコウスキー, 妹尾亘明, 緒方正世, 小田富雄,
川井一男, 猿山義雄, 石田博明, 松尾晴夫

Inhibition of 2-Acetylaminofluorene Tumors in Rats with Simultaneously fed 20-Methylcholanthrene, 9:10-Dimethyl-1:2-benzanthracene and Chrysene, and Consideration of Sex Difference in Tumor Genesis with 2-Acetylaminofluorene*

TORU MIYAJI, LENA I. MOSZKOWSKI, TSUNEAKI SENOO, MASAYO OGATA, TOMIO ODA, KAZUO KAWAI, YOSHIO SAYAMA, HIROAKI ISHIDA, HARUO MATSUO

(Ben May Laboratory for Cancer Research, University of Chicago, and Pathology Department, Osaka University)

The effect on tumor genesis of two different carcinogens simultaneously applied has been reported by several authors. Among them the date interested the present authors were those reported by Richardson, Stier and Borsos-Nachtnabel in 1952; that is, when 20-methylcholanthrene (M.C.) was administered, there was a reduced tumor incidence resulting from 3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene.

The present study has been carried out to investigate the effect of simultaneously administered carcinogens such as 20-methylcholanthrene and 9:10-dimethyl-1:2-benzanthracene (D. B. A.), and chrysene and sex hormones as non-carcinogenic

* Kind advice and help of Dr. John Sicè of Ben May Laboratory for Cancer Research are gratefully acknowledged by the authors

but related compounds on 2-acetylaminofluorene (AAF) tumors.

Method, Material and Results Three months old Sprague-Dawney rats weighing 250 g in female and 300 g in male were fed the diet of following composition :

Cane sugar	3,900 g.
Casein, vitamin free	600
Corn oil	250
Salt mixture U.S.P. IV	200
Vitamin mixture	50
2-acetylaminofluorene	2.5

M.C., D.B.A. and chrysene dissolved in corn oil were added to the above diet at the concentration of 0.005 per cent respectively.

As the first experiment, 4 groups of rats consisting of 10 males each were fed those diets for 20 weeks and then sacrificed. During the time of feeding the consumed diet was weighed three times a week and the carcinogens administered were measured.

Histological examination of the liver of those animals revealed carcinoma and nodular hyperplasia in the order of control (AAF alone), D.B.A., M.C. and chrysene. As the matter of fact there was not much difference between M.C. and chrysene in regard to the inhibitory effect on cancerous change of the liver.

As the second experiment, M.C. was given in the same way as in the previous experiment. Eight groups of rats consisting of 10 males or females each except the AAF groups of 20 rats of both sexes were fed AAF, AAF plus M.C., M.C. and control diet without AAF. M.C. was fed at the concentration of 0.005 per cent in the diet with or without AAF. In addition 10 females and males were adrenalectomized two weeks before the experiment and fed AAF at the same time as the other groups. At the end of 10th week of feeding, the liver was biopsied and animals restored to normal diet for 15 weeks. The tumors found in these animals were as follows :

Group	Number survived		Pathology of		
			Liver	Breast	Sebaceous gland
AAF*	f	5	—	5	—
	m	11	11	—	—
AAF	f	20	—	6	3
	m	9	—	—	—
AAF plus M.C.	f	10	—	—	—
	m	9	—	—	—
M.C.	f	10	—	—	—
	m	10	—	—	—
Control	f	10	—	—	—
	m	10	—	—	—

* Adrenalectomized. All the male rats died within 3 weeks after the experiment was started.

The anticarcinogenic effect of chrysene was also confirmed with other experiments carried out in the same way, and further extended to dimethylaminoazo-

benzene hepatoma. Its was effective to some extent as will be reported later.

In view of the inhibitory effect of carcinogenic and noncarcinogenic polycyclic compounds, and remarkable sex difference of AAF tumor incidence, sex hormones were also examined. Female and male rats spayed or castrated at the end of three months of birth were fed AAF in the way as mentioned above. In addition they are fed estrone, progesterone, estradiol and testosterone respectively at the concentration of 0.005 per cent in the diet. The results of this experiment showed fairly consistent variations of change of the liver. In other words, it was more conspicuous in the groups administered testosterone and less in the groups of female hormones.

Summary: Anticarcinogenic effect of 20-methylcholanthrene, chrysene and 9:10-dimethyl-1:2-benzanthracene to 2-acetylaminofluorene is described. Preliminary experiment concerning sex hormones on 2-acetylaminofluorene tumor is mentioned.

附 議

吉田三三：戦争中であったが、長崎で牟田義男君が、Azo 色素を3カ月与えて中止し、続いてタールまたは Benzpyrene を塗布すると、Azo 色素の投与持続と同様に、肝癌を生ずるという成績を出している。時期を変えて二つの癌原性物質を作用させる実験についての御所見如何。

森 茂樹：癌発生の実験成績に性差のあることが明かに現れており、その性差の現れ根拠を性ホルモンの差によると推定しておられるが、その作用機序についてのお考えを伺いたい。

森 和雄：M.C. を投与された時の肝以前の変化如何。

120. 移植癌と遺伝 (I) 廿日鼠移植癌の感受性と抵抗性

小坂順造 (岡山大学医学部生化学教室)

Heredity and Transplanted Cancer. I. Susceptibility and Resistance of Mice to Transplanted Carcinoma. JUNZO KOSAKA

純系廿日鼠に原発した癌腫から得た移植性の癌腫はその系の廿日鼠には極めて高い移植感受性を示すが、他の純系のものにはほとんど移植できない。またある雑系の廿日鼠から得た移植性の癌腫はその系のものには高い感受性を示すが異なった雑系のものには低い感受性を示すことは古くから知られている。そしてこれは廿日鼠の遺伝質が異なるためと説明されている。

余は癌研系乳癌組織を岡山産、愛知産及び埼玉産の雑種廿日鼠に移植してその感受性を試験した。すなわちその感受性は岡山産 34%、愛知産 76%、埼玉産 79% であって、これらの雑種廿日鼠の感受性は産地によって異なることが判った。

次に余は愛知産及び埼玉産廿日鼠をそれぞれ別個に飼育し他系のものと交配せぬようにしてこの実験の対照動物としたが、その仔の感受性はほとんど変らない。体重 10~12 g の廿日鼠に癌研系乳癌組織を移植し 18 日後に陰性のものと陽性のものとの二群に分け、陰性のものを互に交配させて生れた仔が 10~12 g に成育したときに癌研系乳癌組織を移植して 18 日目に陰性であったものを互に交配させて生れた仔を同様に処理する陰性選別飼育法と、移植陽性で

あったものの癌腫を摘出してから互に交配させて生れた仔が体重 10~12 g に成育したときに移植して陽性であったものの癌腫を摘出して互に交配させて生れた仔を同様に処理する陽性選別飼育法を、埼玉産及び愛知産廿日鼠に 3 年間継続適用して、第 1, 第 2, 第 3 表の結果を得た。第 1 表に示す如く埼玉産廿日鼠に陰性選別飼育法を 1 回適用してつくったものの感受性は 58% で対照の 77% に比べて感受性が低下している。この廿日鼠を更に陰性選別飼育して感受性 37% のものをつくった。第 2 表に示す如く埼玉産廿日鼠 (感受性 79%) に陽性選別飼育法 (6 回) を適用して感受性 100% のものをつくった。なお第 3 表に示す如く愛知産廿日鼠 (感受性 75%) に陽性選別飼育法 (7 回) を適用して感受性 100% のものをつくることができた。

このようにしてつくった高度の感受性をもつ埼玉産廿日鼠と高度の感受性をもつ愛知産廿日鼠は共に雑種で互に遺伝因子の組成が異なるが、ただ癌研系乳癌の移植感受性に関係ある遺伝因子を互に共有していると考えられる。また高度の感受性をもつ埼玉産廿日鼠と高度の抵抗性をもつ埼玉産廿日鼠とは同じ系統の雑種であるが、ただ癌研系乳癌の移植感受性及び抵抗性に関係のある遺伝因子が互に異なると考えられる。

5 回陽性選別飼育でつくった埼玉産廿日鼠 (16 匹) 及び対照として飼育した埼玉産廿日鼠 (40 匹) に同時に癌研系乳癌組織を移植した後 18 日目に発育した癌腫を剔出してその重量を測り各系の廿日鼠の癌腫重量を第 1 図に示した。陽性選別飼育廿日鼠 (16 匹) の癌腫の重量は 0.8 g と 3.0 g の間にあってその平均重量 (1.4 g) を示す線の近くにあるのに反して、対照廿日鼠 (31 匹) の癌腫の重量は 0.1 g と 3.4 g の間にあってその平均重量 (1.0 g) 線から偏倚しているものが多い。

陽性選別飼育法でつくった廿日鼠は癌腫の移植感受性が次第に高まるのみならず、移植した癌腫の発育速度が均一でしかも発育した癌腫の平均重量が増大する。かかる性質をもった廿日鼠は移植癌発育に及ぼす諸種物質の影響を研究するための試験動物として極めて有利なものである。

第 1 表 陰性選別飼育廿日鼠 (埼玉産) の癌研系乳癌の移植感受性

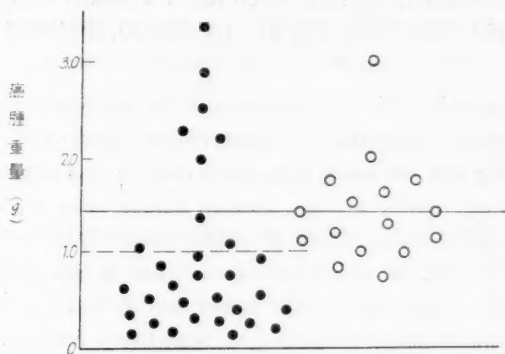
陰性選別飼育回数	対照 0	1	2	3	4	5	6
被移植廿日鼠 (匹)	92	38	60	51	41	49	30
陽性廿日鼠 (匹)	71	22	36	27	17	21	11
感受性 (%)	77	58	60	53	41	43	37

第 2 表 陽性選別飼育廿日鼠 (埼玉産) の癌研系乳癌の移植感受性

陽性選別飼育回数	対照 0	1	2	3	4	5	6
被移植廿日鼠 (匹)	157	85	57	69	81	43	21
陽性廿日鼠 (匹)	124	71	51	59	73	41	21
感受性 (%)	79	84	89	86	90	95	100

第3表 陽性選別飼育廿日鼠(愛知産)の癌研系乳癌の移植感受性

陽性選別飼育回数	対照 0	1	2	3	4	5	6	7
被移植廿日鼠(西)	98	66	90	52	45	74	54	12
陽性廿日鼠(西)	73	56	83	50	46	70	53	12
感受性(%)	75	86	93	96	91	95	98	100



第1図

附 録

武田勝男： 雑種の因子を残しながら100%増殖性を保たせるというよりは腫瘍発生動物への純化ということではないでしょうか。

土川 清： ① 可移植性腫瘍に対する感受性及び抵抗性の反応識別はどのような方法と規準にもとづいて行われたか。

② 可移植性腫瘍に対する感受性及び抵抗性に関係する遺伝子は一つでなくおそらく二つ以上多くの遺伝子が関与していると考えますがその点如何。

鎌良義彦： 移植癌は自然発生後、何代継代したものを実験に使用されましたか。自然発生乳癌の移植できる範囲はかなり親近の系に限られているが、継代によりその範囲が拡大されるので、以上の点をお尋ねします。

有路智彦： わが教室及び佐々木研究所において、マウスではないが、ラットのアゾ色素における実験的肝癌の発生実験で、すでにできた肝癌に対して処女移植、再移植(処女移植後2カ月)陰性の不感動物のアゾ色素による肝癌の実験生成を行いました(このことは示128に出してあります)、90%近く肝癌を認めた。この実験から発癌性と移植性とは非常に異なることと解せねばならぬ。すなわち、植らないからといって、癌ができないとは解釈できぬと考えますが、如何がでしょうか。

相沢 幹： 陽性選別、陰性選別飼育法の際の交配は inbreeding ですか、無選択ですか。

中原和郎： このお仕事は前から興味を持って聞いていましたが、それが順調に進行すれば、終局において100%移植陽性と、100%移植陰との二つの純系が得られるという結果になることを予想します。

121. DNA 定量より見たるエールリッヒ腹水癌及び吉田肉腫の
増殖の仕方 寺島 寛, 河野 修, 猿山義雄, 宮地 徹,
植村富士男, 妹尾亘明, 芝野新一

**Manner of Growth of Yoshida Sarcoma and Ehrlich Carcinoma Measured by
the Determination of Desoxyribose Nucleic Acid**

HIROSHI TERASHIMA, OSAMU KAWANO, YOSHIO SAYAMA, TORU
MIYAJI, FUJIO UEMURA, TSUNEAKI SENOO, SHINTI SHIBANO

(Department of Pathology, Osaka University)

The manner of growth of Yoshida sarcoma in the peritoneal cavity of rats was studied by quantitative estimation of desoxyribose nucleic acid. 50 albino rats, weighing about 100 g and fed stock diet, were used in this experiment.

From the peritoneal cavity of rats, mature tumor cells were pipetted out on the 7th day after inoculation. About 10 million tumor cells were inoculated into peritoneal cavity of rats, of which two were killed at the interval of 24 hours. Amount of DNA of ascites tumor, solid tumor and all the visceral organs of the peritoneal cavity was measured according to Schneider's method. Free cells were collected as much as possible by washing out the peritoneal cavity with 2 to 5cc of mixed solution of potassium and ammonium oxalate. Solid tumor was taken out from the tissue wherever it was noticed with naked eye.

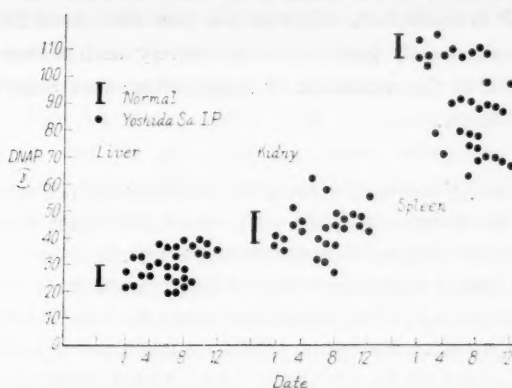
The peritoneal washing of rats sacrificed 24 and 48 hours after inoculation contained about 10 per cent of peritoneal mononuclear cells beside the free tumor cells, and thereafter the ratio of mononuclear cells decreased in number rapidly. The solid tumors were first observed as tiny nodules on the omentum after 72 hours.

The total amount of DNA expressed in phosphorous of free peritoneal tumor cells and of solid tumors as well as of each intraperitoneal organ per 100 mg are shown in the following figures.

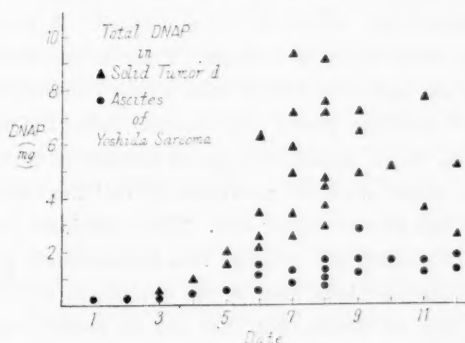
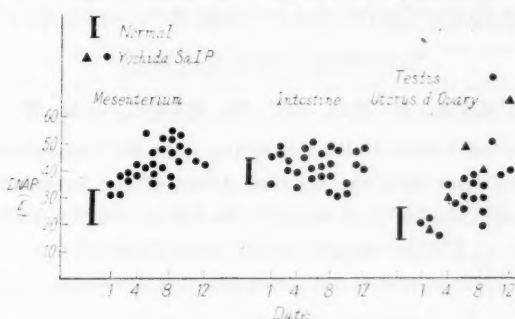
On the third day, when solid tumors were first detected, it was noticed that they were 80 per cent larger in amount of DNAP than the free tumor cells of the same animal, and thereafter the latter increased in amount from 200 to 500 percent compared with ascites tumor. Although there was no particular relation between increased DNAP of solid tumor with the date, a few cases showed from 20 to 40 times more DNAP than that of free tumor cells 7 days after inoculation. It was also observed that the growth of tumor reached its maximum on the 8th day after inoculation, and few survived over 9 days, of which solid tumor was smaller than that of 7th or 8th day animals, and showed the ratio of DNAP less than 4 times compared with free tumor cells.

When the amount of DNAP per 100 mg of visceral organs were compared, remarkable increase was noticed in the mesenterium even on the first day. The testicle, ovary and uterus showed an increase in amount of DNAP after the

DNAP γ in 100 mg wet tissue of the organs in the peritoneal cavity of rats



DNAP γ in 100 mg wet tissue of the organs in the peritoneal cavity of rats



fourth day, and these organs became more difficult to separate from solid tumor. In most rats the spleen showed decreased amount of DNAP and there was no relation between the increase of weight of the spleen and the decrease in amount of DNAP.

The same procedure of measurement of DNAP was performed in mice transplanted with Ehrlich ascites tumor. Main difference between Yoshida sarcoma

and Ehrlich carcinoma, as far as the manner of growth observed with the determination of DNAP is concerned, exists in the fact that most Ehrlich carcinoma transplanted intraperitoneally grew as an exclusively ascites tumor. Consequently no increase of DNAP in the omentum or mesenterium was observed except in a few mice of pure strain.

附 議

武田勝男： Ehrlich 癌では Glycogen は如何ですか、武田肉腫は Ehrlich 癌に似て脂肪顆粒が多く Glycogen は少ない。また異系動物に武田肉腫を移植した際にその自然治癒は Cortisone acetate によって明らかに延長した (100 gr 白鼠に 1~4 mg) 演者の成績とは逆であった。

翠川 修： 腹水中の Ehrlich 腹水癌において後半に cholesterin の検出されないと仰言つていられるが、塗抹標本で cholesterin を検出するには如何なる方法によりましたか。Ashbel Seligman 反応は理論的にまた in vitro の実験でも cholesterin を証明する事は出来ない。また Schnlye 反氏は氷醋酸並びに濃硫酸を用い、かつ前所置として鉄明礬液に前所置をする故塗抹標本の染色には不都合である。

122. 漿膜組織に関連する部位に移植された時に限り出現する

吉田腫瘍の第2腫瘍細胞

浜崎幸雄, 小川勝士, 前田 昭, 増谷健三, 小田 修

On the Second Tumor Cells Appearing only by Transplanting the
Yoshida Tumor into the Related Areas of the Serous Tissue.

YUKIO HAMAZAKI, KATSUO OGAWA, AKIRA MAEDA,
KENZO MASUTANI, OSAMU ODA

(Department of Pathology, Okayama University)

We conducted a massage for 10 minutes on the abdomen of a rat having the Yoshida tumor ascites, after which it was punctured. A neutral red supravital staining of the punctured fluid was made. Prior to the massage there are, as well known, numberless spherical tumor cells which contain neutral red rosette in their cytoplasm of colorless glassy appearance. After the massage, in addition to these tumor cells, there appeared a great number of tumor cells heretofore unreported. In this paper we shall provisionally call the former the first tumor cell and the latter the second tumor cell. The cytoplasm of the second tumor cells is filled with brownish-red colored fine lump-shaped granules, which are especially dense at the spacious area of the cytoplasm adjacent to the nucleus. As these granules are so dense that they can be readily distinguished by low magnification of microscope from the first tumor cells. However, the color of some of them is faint and only in the spacious areas of the cytoplasm adjacent to the nucleus there remain granules having a strong yellow tone. Moreover, we have found these to assemble to form rosette. As the cytoplasm which has lost its staining quality appears granular having a greyish color, it can still be distinguished from the first tumor cells. When examined under the microscope after a quick supravital staining, only the cytoplasm of the second tumor cells

appears to be stained red, while the nucleus remains colorless and completely unstained. However, after about one minute most of the nuclear membrane and nucleolus of the second tumor cells are stained lightly yellow, while in the first tumor cells only the rosette is stained. As well known, under natural condition it is exceptional that the second tumor cells are isolated in the ascites of the tumor. However, it can be conceived that these cells exist in large number clinging on the surface of the peritoneum, for they can be readily dislocated by simple massage. As expected, when observation was conducted on the extended specimen of the omentum two to three days after the transplantation of the Yoshida tumor, a very large number of second tumor cells were discovered. These cells mingle diffusely with the first tumor cells to form tumor lumps, but they are grouped with a special relationship with the serosa layer. The tumor lumps isolated from the peritoneum are made up almost only of the first tumor cells, but when the omentum attaches itself to these lumps the second tumor cells will densely exist in large number only in that region where we find the omentum. In observing the changes of the omentum in the early stage of transplantation with reference to the extended specimen, we find that the nuclei of the serous cells become hypertrophic, their nuclear membrane thickens, and the nucleoli enlarge and the cytoplasm will be stained lightly red in a few seconds when they are immersed in neutral red solution. As the cell body becomes round and spherical in shape, the red nuance become distinct and its connection with the peritoneum becomes loose. From these impressions it is definite that these cells are the mother cells of the second tumor cells and often they are in state of mitosis. No distinction between the first tumor cells and the second tumor cells could be made by Giemsa stain or other post mortal staining.

In order to determine the relationship between the second tumor cells and the peritoneum, the tumor ascites having the second tumor cells is subcutaneously or intraocularly transplanted to form a tumor and the tumor tissue is extirpated at different periods. Neutral red supravital staining is conducted, but under examination no second tumor cells appear. Moreover, the tumor is massaged, but the effect is negative. However, when a subcutaneous tumor which has no second tumor cells is transplanted into the peritoneal cavity, the scrotal cavity having been closed from the peritoneal cavity, the pleural cavity, and also the pericardial cavity, the second tumor cells are definitely created. Also when the tumor ascites is absorbed by a sponge so that the first tumor cells can proliferate in free state and later transplanted subcutaneously, the second tumor cells do not appear. Nevertheless, when the omentum and tumor tissue containing no second tumor cells were simultaneously transplanted subcutaneously, the second tumor cells are actually formed. As for the other types of ascites tumor, an abdominal massage was conducted on rats transplanted with ascites hepatoma as well as those inoculated with a new ascites tumor (Okayama strain) or on chickens trans-

planted intraperitoneally with fowl sarcoma, but nothing appeared resembling the second tumor cells in the punctured ascites. The most important findings are as follows: When the Yoshida tumor cells are transplanted in hybrid mice, they will proliferate actively for several days, but soon afterward they begin to degenerate and lose their ability to proliferate. Regardless of how many times these mice were massaged, the second tumor cells did not appear in the ascites. However, when the Yoshida tumor is transplanted in hybrid mice and when a small amount of kaolin suspension is injected into their abdominal cavity every second day, the tumor cells will proliferate actively executing heterotransplantation. An extremely large number of second tumor cells appear when the abdomen of these mice are massaged.

Under neutral red supravital staining it was confirmed by continuous observation with a phase contrast microscope that the second tumor cells transformed in several hours into the first tumor cells. (文部省科学研究費による)

123. ビールス HST (Hamazaki) の吉田腫瘍特殊性について

浜崎幸雄, 浜崎美景, 小川勝士, 村上育郎, 中塚 帥, 有木 庸, 大森武士,
佐藤 博, 三宅一雄, 大西則之, 梶山 豊, 林大五郎

On the Specificity of Virus HST (Hamazaki) to the Yoshida Tumor
YUKIO HAMAZAKI, MIKAGE HAMAZAKI, KATSUO OGAWA, IKURO
MURAKAMI, HIROSHI NAKATSUKA, ISAO ARIKI, TAKESHI
OMORI, HIROSHI SATO, KAZUO MIYAKE, NORIYUKI
ONISHI, YUTAKA KAJIYAMA, DAIGORO HAYASHI

(Department of Pathology, Okayama University)

Since 1950 our laboratory has isolated and fixed three strains of virus HST from the Yoshida tumor by using mice and has inoculated one of the strains on a guinea pig, thus making a total of four strains that are constantly undergoing successive inoculations. In each of the immunization tests to be mentioned here more than two strains of these viruses are used as antigens to repeat the same experiment in order to confirm these experiments and at the same time to identify the significance of these mutual viruses.

(1) As in the case of other viruses, the immune serum obtained after injecting virus HST intravenously in a rabbit cannot neutralize the virus in the healthy Yoshida tumor cell. However, when the tumor cell is placed in a homogenizer having about 12,000 r.p.m. for 5 minutes and later treated with immune serum for more than 10 minutes, its virus is neutralized and loses transplantability. As a comparison, when the tumor cell is treated for the same period with saline solution or with the serum of normal rabbits instead of the immune serum, it still can be readily transplanted, but a tendency for the serum of a normal rabbit to diminish its transplantability can be noted. The time needed for

neutralization by serum varies with the immune titer of the serum.

Several minutes after the Yoshida tumor is intraperitoneally transplanted in hybrid rats 2-0.5 cc of immune serum is injected into the peritoneal cavity. When 2-1 cc is injected, tumor cells disappear from the puncture fluid of the peritoneal cavity, after 4-5 days, but on the 7th-8th day the tumor cells again proliferate with intensity and the animals die. As compared with the control animals, life was noted to extend 2-9 days. As mentioned previously, the antiviral serum has the ability to neutralize the Yoshida tumor virus. Does the anti-Yoshida tumor or immune serum contain any neutralizing antibody of virus HST? We have conducted neutralization tests upon virus HST using the antitumor-serum of rabbit and that of the Wister strain rat against Yoshida tumor and have proved conclusively that the neutralizing antibody exists. 0.5-1.5 cc of virus HST emulsion prepared from the cerebrum or liver was repeatedly injected into the gluteal muscle of the younger Wister strain rat (body weight: 45-50) and on the 10th-14th day after the last injection 0.2 cc of the ascites of the Yoshida tumor was transplanted in its peritoneal cavity. The inoculation of the tumor was intentionally made while the body weight was less than 100 when its natural resistance was yet not strengthened. The emulsion of the brain or liver of a normal mouse and that of the lung of a guinea pig were injected at the identical parts using the same amounts on the control animals and the Yoshida tumor was similarly transplanted. All the control animals were terminated due to the lethal tumor growth about 8-12 days after the transplantation. From 30% to 100% of the animals in the experiment built up a perfect immunity against Yoshida tumor after 5-14 antigen injections. However, in order to obtain good results it is necessary to inject a large amount of as strong virus strain as possible at adequate intervals.

(2) A new ascites⁷ tumor was successfully produced when the Yoshida tumor ascites was filtered with a Seitz-EK apparatus and the filtrate added with liver factor was inoculated in the abdominal cavity of hybrid rats. It is noteworthy that this tumor resembles the Yoshida tumor but its growth is slower and the second tumor cells appear very seldom in spite of abdominal massages.

(3) The cerebrum of a mouse was inoculated once with virus HST and 2-7 days after the inoculation the Yoshida tumor was transplanted in its peritoneal cavity. It was punctured every other day or every two days to examine the destiny of the tumor cell. The results were that the tumor cells of the experimental animal proliferated more markedly as compared with the control animals. It is noteworthy that of the eight animals in the experiment heterogeneous transplantation of the tumor cells occurred in one case. Ogawa made an observation after inoculating the virus once in the peritoneal cavity of mice and after 2-7 days transplanted the Yoshida tumor intraperitoneally. Of the 18 cases in this experiment three cases developed a lethal tumor growth. In the experiments conducted at the Pathological Department of Hokkaido University there was no

example of termination due to lethal tumor growth after transplanting the Yoshida tumor on 192 hybrid mice.

(3) Hemagglutinin test. The hemagglutinin was obtained from the mouse brain emulsion which had been inoculated with virus HST of the Tokyo strain. The procedure used was Sabin's Revised Method undertaken by Fujita. The erythrocyte was obtained from the blood of a mature chicken or a chick five days after hatching. The results proved that when diluted 160 times it reacted positive while when diluted 320 times agglutination appeared in traces.

(4) The cross immunization between virus HST and the other viruses. Experiments were first conducted with the immune serum prepared from Japanese "B" encephalitis virus (Nakayama strain). Rabbit serum immune to Japanese "B" encephalitis virus has a strong neutralizing antibody against the same virus but has no neutralizing ability against virus HST. We are now conducting cross immunization with St. Louis encephalitis, lymphocytic choriomeningitis, herpes, small pox, and chicken sarcoma viruses and expect to report on the results in the very near future. The clinical symptom of mice affected by these viruses and the histological findings of the viscera are completely different from those in the case of virus HST.

(文部省科学研究費による)

附 議

武田勝男： 免疫元に用いた Virus 中に白鼠の組織成分を混じてはいないでしょうか。

Wistar 系は私共の教室のものは特定の性格を示すので Wistar-武田系と名づけている。

藤岡小太郎： 実験動物における系統 (近親交配系 inbred strain) の問題については、Cancer Research 12 巻 8 号に (主として癌研究用)、ハツカネズミ近親交配系の命名規約が掲載されております。これを阪大堀良氏に訳して頂いて実験動物彙報 2 巻 2 号に掲載致すことになっております。この規約に従って取扱い頂ければ混乱は来さないと考えます。

佐藤 博： われわれは Virus HST の血清免疫学的実験を重ねているが、武田教授一門の行っている貴重な多数の実験と比較するためには使用する動物の系統がかなり問題となる。それは Virus HST 類似病毒がラッテの系統によって著しい陽性率の変化を示す等の事実からである。従ってわれわれは今後武田教授の Yamashita 系を使用して研究成果の比較し本体を究めたいと思う。

浜崎幸雄： ビールスはマウス脳を通してすでに 100 代果代接種をした系統であって、実験には罹患マウス脳の 10 倍生理食塩水乳外を用いた。

ウイスター系白鼠は国立遺伝研究所から分与されたもので素生の正しい鼠である。またビールスで能動免疫を行う時は鼠の体重が 100 g 前後の時に実験を終るよう注意した。従って天然免疫はこの際ほとんど問題にならない。実際対照動物は全部腫瘍死している。

124. 癌 と 細菌 石原俊士

Bacteria and Cancer

TOSHIO ISHIHARA

(Takamatsu City)

A special kind of rod shaped Gram negative bacteria can be isolated from the blood of cancer patient and cultivated at the rate of more than 79% (48 cases).

The bacteria can never be isolated from the blood of a healthy person or a patient who has any other disease than cancer such as tuberculosis, syphilis, etc.

These are special bacteria. It is originally rod shaped bacteria, but it varies in shape. Small ones get through Berkefeld's filter and it is possible to take bacteria from the filtered liquid and cultivate. So it is natural to consider them virus from this point of view.

Resistance of the bacteria is very strong. They are not killed even after carbolic acid is added and autoclaved at 120°C for an hour.

The serum of a cancer patient agglutinate the bacteria even when it is diluted a thousand times.

When the bacteria were injected to mice, liver was affected most of all and 77 out of 199 died. In 4 cases real cancer was found in liver, uterus, skin, abdominal cavity and lymphatic gland, and in 7 cases adenoma was found in skin. Culture of the bacteria, Cancer mice and microscopic specimen were demonstrated.

附 議

奥平雅彦：腫瘍屍の心血培養では主として腸内細菌に由来すると思われる菌が証明されることがあるが、それらは特定の菌と限っているわけではない。なお、腫瘍屍の心血からは、その他の死因による屍体の心血より細菌証明率が高いようである。

吉田富三：癌組織には種々の菌の感染の機会が多いと思う。この感染は転移巣にもあり得る。この方面の研究は教室で奥平が行っておりますので、いずれ何かの結果が報告できるかと思う。御報告は興味をもって伺いましたが、癌の原因と関連させることになると問題があると思います。十分な実験的根拠が必要でありますから、今後の御研究に期待します。

125. ヤヌス緑 B (和光) による発癌実験 (予報)

藤岡小太郎 (癌研究所)

Experimental Carcinogenesis with Janus Green B (Wako) (Preliminary Report)

KOTARO WARABIOKA

脱水素酵素系はミトコンドリア中に含まれているものと考えられているが、正常組織に較べて、腫瘍組織では一般にこの酵素系の活性が著しく低下している。ミトコンドリアを生体染色するといわれているヤヌス緑 B の発癌性については未だ報告を見ない。ミトコンドリアの生体染色が脱水素酵素系に如何に影響を及ぼすか、また発癌と如何に関係するかをしらべることは発癌機構の解明に重要な意味があると思う。この色素の発癌実験によって、ラッテに肉腫の発生を見たので供覧する。

方法：生後約3カ月のラッテにヤヌス緑 B (和光純薬製品) 80 mg を 2 cc の蒸留水に溶解したものを月1回の割で皮下に注射。餌は小麦 80% 弱、削節 15%, 菜種油 3%, 薬用酵母 3%, 肝油 0.05% を混合したものの外に週3回適当に菜葉を与え、水は必要量を充分に与えた。

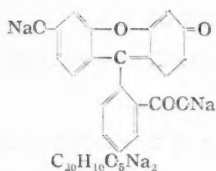
成績：有効総数 3 匹中第 1 例は 3 回皮下注射後約半年にして注射部位に腫瘍を発生し始め約 1 カ月の後腫瘍の大きさ $9 \times 7 \times 3 \text{ cm}$ になりたる時に第 2 世代 10 匹に移植後殺して組織標本作製。巨大細胞を含んだ多形細胞肉腫であった。移植第 2 世代は 2 匹(何れも ♂)陽性にして、内 1 匹は 39 日目に腫瘍の大きさ $4 \times 3 \times 2 \text{ cm}$ となり第 3 世代に移植後死亡。他の 1 匹は 71 日目に腫瘍の大きさ $6 \times 4 \times 4 \text{ cm}$ になりたる時に殺。第 3 世代は 10 匹中 ♂ 1 匹に移植陽性にして、発育は極めて遅く、腫瘍は硬く、191 日目に衰弱せるため殺し組織の検索を行った。2 世代以後は巨大細胞を欠く。第 2 例は 3 回注射後 7 カ月目に 1 度注射を行いたるに 1 カ月後に腫瘍を発生し始め、その大きさ $4 \times 3 \times 2 \text{ cm}$ に達した時に大部分壊死を来せるをもって切除、その後腫瘍再発し 39 日目に腫瘍の大きさ $7 \times 6 \times 3 \text{ cm}$ となり死亡。組織学的には巨大細胞を混じり多形細胞性及び紡錘細胞性部分の混合した肉腫の構造を示した。3 匹目は 3 回注射後 7 カ月後より再び 6 回注射を行いし後肺炎にて死亡せるものにして、注射部位には青黒色の色素塊を包んで肉芽腫を形成し、その一部には肉腫への発育の可能性が認められた。

考察：ミトコンドリアの生体染色色素たるヤヌス緑 B による肉腫の発生は、癌と脱水素酵素系とミトコンドリアとが発癌機構の上で如何に関連しているか興味あるものであるが、酵素系の活性の変動の追求は今後の研究を必要とする。また色素は極く微量の不純物の混合により全く異なった色調を呈することがしばしばある。本実験に使用したヤヌス緑 B は和光純薬会社の古い製品にして、酸性にて青黒色溶液及び沈澱を生じ、中性にて青黒色に溶解し、アルカリ性では不溶にして黒紫色沈澱を生じた。その後の同社及び特殊化学会社の製品は酸性にて青紫色、中性にて青黒色、アルカリ性にて黒紫色沈澱を生ずる外溶液はわずかにピンク色を呈し本実験に使用したヤヌス緑とは反応を異にする点があるのみならず、組織の反応性にも差が認められたのでこれらのものについても発癌性について検討中である。

126. Fluorescein Sodium によるラット肉腫の実験的成生 (予報)

梅田真男 (癌研究所)

Experimental Production of Sarcoma in Rat by Injections of Fluorescein Sodium. (Preliminary Report) MASAO UMEDA



昨年 Rhodamine B 蒸溜水溶液をラットの皮下に連続注射することによって皮下肉腫を成生せしめることを知った。今回はその同属体の Xanthen 色素の一つである Fluorescein Sodium (一名 Uranin) の蒸溜水溶液を Rhodamine B の場合と同様に「ラット」の皮下に連続注射することによって、注射部位に肉腫が発生する事実を認め得たので報告する。

1) 実験材料：本実験のための Fluorescein Sodium は武田化学薬品株式会社のものを使

用した。実験動物は 200 g 前後のラッテ (埼玉産雑系) を用い、飼料には小麦を用い、時折けづり節、肝油、Ebios、野菜などを与えた。

2) 実験方法：ラッテ 15 匹を用い、5 gdl の Fluorescein Sodium 蒸溜水溶液を 1 cc 宛ラッテの背部皮下に 1 週間 1 回宛注射する。

実験成績：現在までの実験成績は使用ラッテ数 15 匹中 245 日生存し、注射回数 55 回を受けた動物 7 匹 (中途死亡したもの 8 匹)、その中の 1 匹に肉腫が発生した (なお現在 4 匹生存中)。

すなわち ♀、生存日数・248 日、色素量・3 g、腫瘍大・ $2.7 \times 2.0 \times 1.7$ cm、腫瘍の組織像・多形細胞肉腫。

Fluorescein Sodium 蒸溜水溶液は注射後、多くの動物において翌日局所に多少とも明らかなる浸潤を触知することができる。この浸潤は多くの場合数日にして消失するが、時には皮下にやや長期間に亘ってやや硬い浸潤を認める。注射回数を重ねるに従いこの該部は次第に肥厚し遂に硬結となる。この硬結は細長い凹凸の塊となって触れ、始めは緩浸なる發育をし時が経つに従って次第に固い結節を触知し、その経過中に急激なる腫瘍性増殖を示すに至る。

肉眼的所見：皮下に形成された周囲との境界明瞭なる拇指頭大、皮膚及び基底との癒着を示す表面平滑なる半球形硬結である。繊維性髄様の硬さを呈している。剖面は一樣に白色充実性で多少黄色を帯び壊死はほとんど認められない。また腫瘍中の色素浸透もほとんど見られない。

組織学的所見：組織学的には細胞質がやや塩基好性、核は過色質性多形性を示す大小不揃いの紡錘形、及び多形角細胞を主体とする肉腫で、多核巨細胞を含む無数の巨細胞の出現が目立つ。またこれらの間には変性に傾く腫瘍細胞も見られる。核分裂は異型分裂を含んで散見せられる。発生母細胞については注射部の結締織性細胞ことに色素を貪食せる浸潤細胞に関係があると一応考えられる。

次に腫瘍に至らずして死んだ動物についての所見を述べる。

① ♀、171 日生存、色素量・2.3 g、肉芽組織。背部注射部位には周囲との境界明瞭皮膚及び基底部との癒着を示す長さ 1 cm の筆軸状に褐染した肥厚硬結 (潰瘍形成はない)、左鼠蹊部には $1.2 \times 0.9 \times 1.0$ cm 大の半球型繊維性弾性硬の腫瘍。注射部位の組織学的所見は皮下組織の瘢痕乃至肉芽形成の状態と、これらを基質とする著明な乳腺上皮の増殖から成っている。これらの中に広範に色素を貪食せる組織球性または繊維芽細胞様の細胞浸潤が見られ、完全固着せる瘢痕とは全く趣を異にしている。鼠蹊部腫瘍は乳腺上皮の増殖の目立つ Fibroadenom である。他方顎下並びに腋窩淋巴節は色素浸潤の見られる肥大を示している。顎下、腋窩両淋巴節は色素を貪食した細胞を含む淋巴细胞及び細網系細胞の増殖で、一見淋巴腺腫あるいは細網腫症類似の像を呈する傾向にある。

② ♀, 184 日生存, 色素量・2.4 g, 肉芽組織。注射部位は大きさ, 性状とも ① と同様な褐染した硬結。組織学的には比較的安定せる肉芽性瘢痕性の組織で周辺部に向って色素を貪食せる細胞浸潤が中等度に認められる。しかし腫瘍性増殖を来すには至っていない。

③ ♀, 219 日生存, 色素量・2.75 g, 肉芽組織。注射部位は大きさ, 性状とも ① と同様な褐染した硬結。組織学的には中心部は色素の充満せる壊死を起し, その周辺に貪食の程度及び発育の程度の不規則なる繊維芽細胞乃至組織球性の著明なる細胞浸潤が認められる。

④ ♀, 265 日生存, 色素量・3.1 g, 肉芽組織。注射部位は大きさ, 性状とも ① と同様な硬結。皮膚を剝離, 翻転して見ると色素に褐染した前記同様の硬結の全周は白色, やや弾性軟に傾く組織によって囲まれている。組織学的には中心部褐染部はほぼ前記と同様で, 周辺部の白色部は妊娠性乳腺増殖に近似感のある著明なる腺腫性構造より成っている。(本例は実験当初より単独に隔離飼育せるものにして剖検により妊娠は否定された)

⑤ ♂, 288 日生存, 色素量・3.3 g, $1.9 \times 1.0 \times 1.3$ cm 大の肉芽組織。注射部位は肉腫形成例と同様な性状を示す褐染した硬結。剖面では中心部は白色で, 周辺部よりもやや硬さが増している。組織学的には前記の例と同様の所見は一部に過ぎず, ほとんどが繊維芽細胞成分のみより成る繊維束構造の目立つ Fibroma 様の著明なる増殖を示しつつある。周辺では一部肉腫形成例に近い細胞の出現も見られるが, 未だ肉腫と断定するまでに至っていない。

移植: 移植率は 2 代 60%, 3 代 78%, 4 代 100%, 5 代 78%, 6 代 50%, 以下継続中。移植腫瘍は多くの場合 2~3 週間にて鶏卵大に達する。この原発性多形細胞肉腫の性格は移植によりすでに第 1 回目にして単一なる紡錘形細胞肉腫の像を示すに至り, 以後累代移植においてはこの像を不変像として継承している。

総括: (1) ラットの皮下に長期間 Fluorescein Sodium の蒸留水溶液を注射することにより, 皮下注射部位に肉腫を発生せしむることを認めた。

(2) 昨年度の Rhodamine B の肉腫成生と照し合せ, 同一系列の Fluorescein Sodium が同様に肉腫を成生せしめたことは, 既知発癌物質の系列からおおよそ遠隔のところにかかる発癌物質が存在することを意味し, 発癌過程の究明に今後一段の研究を要するところがある。

考按: 注射部位の肉腫形成は注射による局所作用であることは言をまたない。前言にもある如くその作用機転については今後の研究に期待するところが大きい。更に注射による非局所的の影響について考えるに, 淋巴節の状態は解剖学的, 組織学的にはほぼ局所的作用に近い状態にあることが想像される。①, ④ 例における乳腺の上皮増殖に関しては, 偶発の可能性を考えなければならない。ただ ① における色素浸透部における上皮の増殖状態, ④ の注射部位を囲んだ増殖形式, ① の上皮性増殖の目立つ繊維性腺腫の合併, 前回発表中の 1 例における通常型とやや趣を異にした不規則性上皮増殖を示す Fibroadenom の出現, また解剖学的関係(直接作用とはいえない難いまでも影響を受け易い位置にある点)等を併せ考えれば, 注射に

よる非局所的影響に関する判定にはなおかつ残された問題がある。

127. アゾ色素飼與マウスの白血病様変化について (続報)

中村久也 (佐々木研究所)

Leukemia-like Changes in Mice fed Amino-azo Dyes. (II)

KYUYA NAKAMURA

DAB 飼与初期より、末梢血液の変動、及びその一部の組織学的検索の結果、前報の白血病様変化に到る過程を明にし、そのうちの 270 日以上生存の 9 頭中 7 頭に白血病様変化を認め、高度の変化を示した 4 頭は白血病と極めて近似の像を呈した。更に、メチルコロラントレを加重し同質の変化を早期に得た。飼与の方法は前報と同様である。

I. DAB 単独群：飼与 150 日までの変化：14 頭の組織学的検索の結果、肝においては、30 日前後にはすでに星細胞の増殖が著明であると同時に肝細胞の変性、壊死、及び星細胞の変性が見られる。漸次、中好性白血球を少数混ざる円形細胞浸潤が起り、次第に吸収され、小腔を生じ、ここに星細胞が増殖して網状の組織が充填する。脾、淋巴腺は充血と、網内系細胞の変性壊死が起り、一部には増殖が認められるが、一時壊死が高度となる。末梢血液は白血球数が増著明に増加するが (第 1 表) 百分率には著しい変動がなく、幼若細胞の出現もない。これは壊死等に対する炎症性反応性の白血球増加のみでなく、同時に、網内系細胞の増殖が起るためと思われる。

270 日までの変化は組織学には 15 頭検索した。肝は初期の変性、壊死は全く回復し、軽度の腺様増殖が認められる。星細胞はより高度の増殖を示し、肝索がバラバラに離断され、とりかこまれ、中には肝細胞が変性に陥り、星細胞にとりまかれた小腔を多数生ずるものもある。しかしなお星細胞は多くは紡錘形、星型を示すが、一部において遊離性円形となり、少数例においては好んで血管周囲、あるいは実質内に肝索を圧迫して結節性に強い増殖を示すものがあり、これらの移行像が明瞭に見られる。脾、淋巴腺は壊死、充血等回復し、軽度の網内系細胞の増殖がある。末梢血液は、軽度の単球の増加があるがほぼ正常に近く、白血球数も正常に復す。これは組織学的に、網内系細胞の増殖が、なお遊離性円形を示すものの少ないことと一致する。

270 日以降の変化：♂ 147 頭、♀ 82 頭中、270 日以上生存者 9 頭。うち 7 頭において網内系細胞の増殖により白血病様変化を起し、4 頭は特に高度で、腎、心、肺等に白血病様浸潤があった。これらは血液中に幼若細胞が出現し、白血病と極めて近似の像を呈した (第 2 表)。血液の細胞学的所見は、大単核細胞と、これの小型の淋巴球近似のものとあり、小型のものは淋巴球と共に小型単核細胞として一括、第 2 表に示した。これらはべ反応陰性、原形質乏しく、大型のものは前報の大単核細胞に一致するが、小型のものは (D 615, D 503 に多い) 原形質少なく、周辺部に強い好塩基性の部があり、核は分葉、切込み等ほとんどなく、核小体の明瞭な

ものがあり、淋巴球、淋巴芽細胞に近似する。組織学的には何れも同質の変化があり、肝は、星細胞の増殖は間質においては好んで血管周囲に結節性に増殖し、実質においては彌漫性の増殖が高度で、遊離性円形となり、一部は肝索を圧迫し結節性に増殖し、単球白血病の浸潤に類似するが、結節性の部は嗜銀線維の態度等細網肉腫に類似の構造を示し、実質内の浸潤様増殖部には、紡錘形を示し、星細胞の形態のまま増殖している部からの移行が見られ、同一肝葉内においても著しい差があること等より、これは肝において一次的に増殖したものと考えられる。淋巴腺、脾には肝の変化とほぼ平行して、網内系細胞の高度の増殖があり、特に高度の変化を示した4頭はその特有の構造を失うに到っている。D 1258 は特に腎、心、肺に浸潤があり、D 503 は淋巴腺に最高度の浸潤がある。D 503 は淋巴肉腫症を思わせたが、好銀線維の態度等は細網肉腫に類似する。

II. DAB 飼与とメチルコラントレ加群。ドイツマウス ♂ 40 頭に同様に DAB 飼与と同時にメチルコラントレン約 2mg を腹腔内に注入した。50 日以上生存者 17 頭。第 3 表の如く肝において白血病様変化を示せるものが 17 頭中 13 頭あり、うち 3 頭は特に高度であり、腎、心筋にも軽度の浸潤を示した 1 例もあった。アゾ色素単独では、200 日までにおいては 10 例中 3 例に軽度の白血病様変化を認めたに過ぎない。組織学的には Azo 色素単独のも

第 1 表 末梢血液中の白血球数の変動

	70 日	130 日	160 日	210 日
1 万 以 下	0	2	6	6
2 万 以 下	2	5	8	3
3 万 以 下	5	6	4	0
4 万 以 下	0	3	0	0
計 (頭 数)	7	16	18	9

第 2 表 DAB 飼与 270 日以上の変化

動物 番号	♂ ♀	生 存 日 数	末 梢 血 液 像				組 織 学 的 所 見				
			白血球数 (/mm ³)	大単核 細胞 %	小型単 核細胞 %	分葉核 白血球 %	白 血 病 様 変 化				肝癌 + 腺腫 +
							肝	脾	淋巴腺	その他	
D 644	♂	272	17,500	11.2	48.2	40.6	+	+	+	—	—
D 643	♂	279	24,000	21.0	48.0	31.0	++	++	+	—	—
D 1258	♂	286	35,500	60.5	23.5	16.0	+++	++	++	腎 心 十	—
D 612	♂	310	32,600	5.6	41.0	53.4	+	+	+	—	—
D 1259	♂	368	245,000	15.0	58.2	26.8	+++	++	++	腎 肺 十	—
D 615	♂	374	21,000	7.8	63.4	28.8	+	+	+	—	+
D 504	♂	375	12,500	8.2	50.4	41.4	+	+	+	—	+
D 622	♂	379	35,000	26.5	32.6	41.9	++	+	+	—	—
D 503	♂	382	148,000	6.4	65.2	28.4	+++	++	+++	腎 心 十	—

+ 星細胞の増加著明なるもの ++ 白血球様組織像を示せるもの +++ 高度の増殖により白血病と極めて近似の像を呈せるもの

第3表 DAB 単独と Methylcholanthren 加重との時期的比較

D B A と Methylcholanthren 加重							D. E. A. 単 独						
動 物	生 存 日 数	白 血 病 様 変 化					メチルコ ラント レン内腫	動 物	生 存 日 数	白 血 病 様 変 化			
		肝	脾	淋 巴 腺	そ の 他	肝				脾	淋 巴 腺	そ の 他	
522	51	+	-	-	-			D 621	107	+	-	-	
545	99	+	-	+	-	+		D 699	117	+	+	+	
596	116	+	+	+	心筋+			D 620	125	+	-	-	
518	117	+	+	+	-								
603	128	+	-	+	-								
521	132	+	-	-	-	+							
564	144	+	-	-	-	+							
594	147	+	-	-	-								
544	147	+	+	+	-			D 648	153	+	-	-	
520	153	+	-	+	-	+		D 660	154	+	-	-	
590	155	+	-	+	-	+		D 720	163	+	-	-	
595	160	+	-	-	-	+		D 576	164	+	+	+	
546	165	+	-	-	-	+		D 626	164	+	-	-	
556	184	+	+	+	-	+							
519	186	+	+	+	-			D 505	200	+	-	-	
554	200	+	+	+	-			D 575	200	+	-	-	
555	200	+	+	+	-								
							D 710	201	+	+	+		
							D 623	210	+	+	+		
							D 619	211	+	-	-		
							D 673	212	+	-	-		
							D 579	232	+	-	-		
							D 578	232	+	-	-		
							D 641	238	+	-	-		

+	網内系細胞増殖著明
+	白血病細胞腫瘍像を示せるもの
+	白血病と極めて近似的像を示せるもの

十 網内系細胞増殖著明

++ 白血病様組織像を示せるもの

+++ 白血病と極めて近似の像を示せるもの

のと異なる所を認めない。

総括 1. DAB 飼与により, o-amino azo benzene 飼与と同じく, 網内系細胞の強い増殖が起り, 白血病様組織像を示す。2. 同時に末梢血液中に単核細胞が増加する。3. このうち, 増殖の特に高度なものは, 腎, 心, 肺等にも白血病様浸潤があり, 末梢血液中に幼若単核細胞が出現し, 白血病と極めて近似の像となるものがある。4. 飼与初期に網内系細胞の一過性刺激状態があり, 同時に一過性に白血球増加が起る。5. メチルコラントレンを加重することにより, 以上の変化を比較的早時日に起す。(文部省科学研究費による)

128. 肝癌移植不感受動物における肝癌の実験的生成

梶原 彊, 井坂英彦, 有路智彦

Production of Hepatoma in Rats Insusceptible to the Transplantation of Hepatoma

KYU KAJIWARA, HIDEHIKO ISAKA, TOMOHIKO ARUJI

(The Medical Institute of Sasaki Foundation) (Dept. of Pathology, Tohoku University)

It is generally accepted that the susceptibility of animals to the transplantation of tumor depends upon the genetically determined characters of the animals. It is interesting to make clear if this constitution has any correlation with the susceptibility to the cancer producing action of carcinogens. In our observations azo dyes were used to test whether they can produce liver cancer in rats proved to be resistant to the transplantable hepatoma which the same dye has produced.

Experiment I Butter yellow carcinogenesis in rats resistant to butter yellow ascites hepatoma. Fifteen rats were examined repeatedly and found to be completely insusceptible to the ascites hepatoma (strain 130). T. Aruji fed them with 0.05% butter yellow diet ad libitum. Results are indicated in Table I: Hepatomas have developed in 11 out of 12 valid animals and showed no differences between the control experiment in which 39 hepatomas developed out of 44 valid animals. It is to be pointed out that a **new strain of ascites hepatoma "7974"** was obtained in this experiment. Minced hepatoma, developed in rat 7974, was transplanted on Jun. 22, 1952, into the abdominal cavity of rat 15073, and the hepatoma was transformed into the ascites form. This strain is characteristic for its abundance of "pairs."

Experiment II o-Aminoazotoluene carcinogenesis in rats resistant to the solid hepatoma induced by the same dye. In the second experiment H. Isaka used o-aminoazotoluene instead of butter yellow. Twenty-eight rats were tested and determined to be insusceptible after about one month's observation to the transplantation of solid hepatoma which he had obtained by feeding with o-aminoazotoluene. They were fed on 0.3% o-aminoazotoluene diet ad libitum. Results are tabulated in Table II. Out of 16 valid animals 15 showed the development of hepatoma. **New strains of ascites hepatoma OAT-I and OAT-II** were obtained from one of these animals. Isaka also fed the same dye to seven rats insusceptible to the butter yellow ascites hepatoma (strain 108) with the result indicated in Table II.

Experiment III Butter yellow carcinogenesis in rats resistant to the Yoshida sarcoma or cured of the sarcoma by Nitromin treatment and proved to be insusceptible to the secondary transplantation of butter yellow ascites hepatoma. Sasaki's suggestion upon the method of investigation on carcinoprophylaxis (Proc. Jap. Acad., 23, 128-130, 1947) was preliminary considered in the project of the third experiment, and the following facts were also taken into account: mutual

correlations between the resistance of rats to the Yoshida sarcoma and that to the ascites hepatoma as well as the possible acquired resistance to the latter tumor after the Nitromin treatment of the former sarcoma (Gann, 43, 272-274, 1952). As indicated in Table III, Kaziwara used 10 rats which were proved to be refractory to the primary implantation of the Yoshida sarcoma and 11 animals which had been cured of the sarcoma by the Nitromin treatment, both being confirmed to be insusceptible to the secondary transplantation of the ascites hepatoma (strain 108). All of them, together with 24 control rats, were fed with 0.5% butter yellow diet ad libitum. The outcome of this experiment was similar to the former two experiments; the developement of malignant growth of liver was similar to the control.

Histological observations could not reveal any significant differences between the hepatoma developed in the insusceptible animals and that of control ones.

Furthermore, we would like to note the following facts relating to the present experiments: (a) Twenty rats, confirmed resistant to the inoculation of the butter yellow ascites hepatoma (strain 130), were transplanted again with the same

Table I Butter yellow (0.5%) feeding

Groupe	No. of animals	Survivors over 134 days	Hepatoma
ASH* (—)→ASH* (—)	15	12	11
Control	55	44	39

* Ascites hepatoma Strain 130

Table II o-Aminoazotoluene (0.3%) feeding

Groupe	No. of animals	Survivors over 200 days	Hepatoma
OAT solid hepatoma (—)	28	16	15
ASH* (—)	7	1	1

* Strain 108, butter yellow hepatoma origin

Table III Butter yellow (0.05%) feeding

Groupe	No. of animals	Survivors Over 150 days	Hepatoma
YS* (—)→ASH** (—)	10	7	4
YS*** (—)→ASH (—)	11	5	3
YS (—)	13	6	3
Control	24	11	9

* Yoshida sarcoma

** Strain 108

*** Treated with Nitromin

ascites tumor after they had been fed with 0.05% butter yellow for some period (1-5 months) and it was found that in ten rats (50% of them) the tumor took. (Aruji) (b) We some times experienced that the ascites hepatoma, being confirmed to have regressed apparently after about one month's observation, began to grow again during the feeding with azo dyes. Kaziwara has 6 such cases out of 40 animal and Isaka has also met with similar cases during o-aminoazotoluene feeding of rats insusceptible to the p-toluelenediamine sarcoma. (c) Ascites hepatoma strain 108 was serially kept through 70 rats which had been fed with 0.05% butter yellow for about two weeks. In 69 of them the tumor took, the rate 98.5% being higher than in the control (91.3%). One negative rat continued to be fed with the dye and hepatoma developed later in this animal.

We are interested so far in these three observations because it is demonstrated that some animals which are insusceptible to the ascites hepatoma may become susceptible to the transplantation of the same tumor during azo dye feeding.

Summary: Azo dye carcinogenesis in rats proved resistant to the transplantation of hepatoma was examined and it was found that the susceptibility of animals to the transplantation of hepatoma has no correlation with the liver cancer producing action of butter yellow or o-aminoazotoluene.

(文部省科学研究費による)

附 議

後藤寿作：非常に興味深く拝聴しましたが、私は昨年の本学会席上可移植性腫瘍移植不能あるいは自然治癒動物（不感受性動物）は同一腫瘍を何回移植（1～8回）しても移植の成立しないことを述べた。更にこれらの不感受性動物にコールタル癌の生成を証明し同時にある種の腫瘍移植は成立することを証明した。すなわちある種の腫瘍とは不感受性群中の発生した可移植性腫瘍である。すなわちある種の腫瘍（他系群に原発した腫瘍）に不感受性動物でも人工癌の生成または自家系群に原発した可移植性腫瘍の移植は何等妨げられないというわれわれの実験成績を追証されたものと信じます。

129. 2-アセチル・アミノフルオレン投与による肝の初期変化

松尾晴夫, 芝野新一, 石田博明, 岡村昌一, 鍋島 治, 宮地 徹

Early Change of the Liver of Rats fed 2-Acetylaminofluorene
HARUO MATSUO, SHIN'ITI SHIBANO, HIROAKI ISHIDA, SHOITI
OKAMURA, TSUTOMU NABESHIMA, TORU MIYAJI

(Department of Pathology, Osaka University)

The present study deals with the histological examination of the liver of rats consisting of 54 males and 46 females fed 2-acetylaminofluorene at the concentration of 0.04 percent in diet of cracked rice. Although dried small fish and vegetables were given regularly, no particular attention was paid in regard to amount of protein and vitamins in diet. The animals were sacrificed every other day from the start of experiment to observe the early change occurring in the liver.

The earliest change in the liver was found after 11 days of experiment, when small clear cells around bile duct and pyknotic liver cells with condensed nuclei and eosinophilic cytoplasm appeared. A rapid increase in the numbers of these clear cells followed until, by 27-30 days, they were connected with each other and had penetrated the liver lobules. Some of the liver cells surrounded by these proliferated liver cells showed fatty degeneration or adenomatous arrangement forming small cavities.

Another remarkable feature of these livers was that of nodular hyperplasia, which appeared around 40th day of feeding. It grew expansively, and seemed to have malignant character when feeding was continued for 80 to 90 days.

130. Butter Yellow 投與白鼠の肝変化に及ぼす Nitrogen Mustard-N-oxide の影響 (予報)

岩田平太郎, 山本 巖, 板野龍光, 佐藤寿昌 (奈良県立医科大学)

Influence of Nitrogen Mustard-N-Oxide (MBAO) on the Liver of the Rat Fed Diet Containing Butter Yellow. (Preliminary Report)
HEITARO IWATA, IWA O YAMAMOTO, TATSUMITSU ITANO,
HISAMASA SATO

Methyl-bis- β -chloroethylamine-N-oxide (MBAO) の DAB 肝癌の発生に及ぼす影響を検討する端緒として, methyl-bis- β -chloroethylamine (MBA), tris- β -chloroethylamine (TBA) 及び MBAO の三種の Nitrogen Mustards (NM) を用い, これを一定期間与えることによりその肝変化の状態を観察した。

体重 100~150 g の雑系白鼠を使用, 食餌には精白米粉を主としこれに野菜・魚粉の少量を添加。MBAO は Nitromin (吉富), MBA は Nitol (武田), TBA はナイトロゼンマスタード A (日本薬化学) を使用。MBAO は 0.1%, MBA, TBA はそれぞれ 0.01% の生理的食塩水溶液とし週 1 回皮下注射, 1 回量は MBAO は 5 mg/kg, MBA 及び TBA は 0.5 mg/kg とした。実験群は DAB にそれぞれ MBAO, TBA 及び MBA を与える 3 群とし, その各々の群につき更に初め 2 回, 初めより 11 回, 8~11 週間の 4 中回の三方法で NM を投与した (NM の投与形式は Clark, Griffin 等 1951 に準拠)。対照は DAB 単独投与, NM 単独投与の 2 群とした。DAB は木下・丸谷法に準じて全期間投与 (ただし初め 5 週間は 2% DAB オレフ油, 後 3% DAB オレフ油)。各群共 124 日目にクロロホルムで屠殺。NM 単独投与群は NM を 9 回投与, 20 日の休業後同様屠殺。

栄養状態並びに体重増加は NM 単独投与群が最も良好であり, 以下 DAB・NM 併用群, DAB 単独投与群の順序であった。DAB 単独投与, 及び DAB・MBA 併用の両群は高度の死亡率を示した, ただしこれには実験中における疥癬・肺炎・多発性膿瘍等が死亡の主因と思

[GANN, Vol. 44, 1953]

われる。120 日以上生存した動物についての所見は表の通りである。

実験成績

(実験日数 120 日以上生存のもの。ただし * 印は 80 日とす)

			実験例数	生存数	癌	肝硬変症の程度 (発癌せるものを含む)			
						I	II	III	IV
実験群 (DBA 添加)	MBAO	初 2 回	13	12	4	3	2	4	3
		11 回	8	7	4	0	4	2	1
		中 4 回	4	3	1	0	1	0	2
	TBA	初 2 回	9	8	3	3	4	1	0
		11 回	5	4	1	0	2	0	2
		中 4 回	4	4	1	0	2	2	0
	MBA	初 2 回	8	5	2	1	2	2	0
		11 回	4	0					
		中 4 回	4	1	1	0	0	1	0
	対照群	D A B	15	5	1	0	0	0	5
		* M B A O	5	5	0	0	0	0	0
		* T B A	3	3	0	0	0	0	0
		* M B A	6	5	0	0	0	0	0

注：肝硬変の I 度は肉眼的に表面平滑，II 度は部分的に細顆粒状を呈し，顕微鏡的には I，II 何れも小葉を取巻き細胞増殖を見るも膠原線維を証明しないかあるいは僅かに証明するもの。III 度は肝表面が全般に軽度凹凸不平，IV 度は表面高度凹凸不平，顕微鏡的には何れも膠原線維が小葉を取り巻くもの。

NM を最も多く投与した群 (11 週中 11 回) の発癌率 (発癌数/120 日以上生存数) は MBAO 群が 4/7, TBA 群が 1/4, 対照群は 1/5 である。なお MBA 群は早期死亡のため不明であった。初期 2 回投与では MBAO 群 4/12, TBA 群 3/8, MBA 群 2/5 となり，中間 4 回 (8~11 週) 投与したものではそれぞれ 1/3, 1/4, 1/4 であり，肝癌の発生並びに増殖については抑制効果を認め得ない。肝硬変については NM を投与した群は対照群に比しその程度がやや軽いようである。

すなわち DAB 肝癌発生に対する抑制並びに促進効果は上述の薬量並びに投薬方法ではその判定が困難である。

131. Nitromin のアゾ色素肝癌発生に対する抑制効果

梶原 彊

Nitromin Inhibition of Azo Dye Carcinogenesis (Preliminary Report)

KYO KAZIWARA

(The Medical Institute of Sasaki Foundation)

After establishing remarkable inhibiting effects of Nitromin (methyl-bis- β -choloe-thylamine N-oxide) upon transplantable tumors, such as the Yoshida sarcoma

and the ascites hepatoma, effects of this substance upon experimental production of liver cancer were examined. At the suggestion of Sasaki, Director of the Institute, (Cf. Proc. Jap. Acad. 23, 128-130. 1947) I have projected this experiment as follows: Nitromin was not applied from the beginning of butter yellow feeding, but injected subcutaneouslia after about 100 days of 0.05% butter yellow feeding, when nodular hyperplasin of liver cells or early stage of hepatoma ("Geschwulstkeim") has developed as generally accepted. Therefore the present report does not deal with anti-carcinogenetic effect of Nitromin in strict sense but rather its effect upon the growth of developed hepatoma was observed.

Experiment was started with 82 albino rats of non-pure line and they were devided into two groups: **Group A** 72 rats fed with 0,05% butter yellow ad libitum. During 100 days of feeding 60 rats died and the remaining 12 were devided again into two sub-groups, both continuing to be fed on the same dye.

Group A-a: 7 rats, each of which received subcutaneous injection of Nitromin, 2-3 times a week, single dose being 10mg/kg in aqueous solution. About two weeks after the last injection (about 200 days from the beginning of the experiment) they were killed and examined.

Group A-b: 5 rats without Nitromin treatment, maintained on the same diet and killed at the same time as Group A-a.

Group B: Twelve rats, fed with the basal diet without azo dye and they received Nitromin treatment in the same way as the animals belonging to Group A-a.

Since a large number of rats died in Groupe A because of butter yellow intoxication, another group of rats was carried into experiment after 5 weeks from the beginning of the experiment:

Group C (Repeating Group A): 48 rats were fed with 0.05% butter yellow ad libitum. During 100 days of feeding 24 animals died and the remaining 24 rats were devided into two aubgroups, both continuing to be fed on the dye. **Group C-a:** Twelve rats, received Nitromin treatment and examination in the same way as Group A-a. **Group C-b:** Twelve rats without Nitromin treatment, examined in the same way as Group A-b.

The outcome of the experiment is tabulated in Tables I and II. The developement of hepatoma was apparently inhibited by the treatment of Nitromin as follows: in Group A, no hepatoma out of 6 validly treated animals, while 3 tumors out of 5 controls. In Group C, 4 hepatoma out of 11 validly treated animals, while 9 hepatoma out of 11 controls. The rate of tumor developement is calculated as follows:

Groups	A	B	Total
Treated Group	0/6= 0.0%	4/11=36.4%	4/17=23.5%
Control Group	3/5=60.0%	9/11=81.8%	12/16=75.5%

It is to be noted that malignant growth developed in 4 cases out of 17 treated

animals notwithstanding Nitromin treatment. In Group B, no tumor developed as expected.

Histological observations were made with several sections from each of tumorous livers as well as from macroscopically normal ones stained by hematoxyline-eosine. Twelve tumors out 16 cases belonging to Groups A-b and C-b presented themselves as hepatoma, cholangioma and mixed type of both (cholangiohepatoma). The last type was the predominant form as generally reported hitherto. No definite changes which were considered to be the effects of Nitromin could be observed in 4 tumors belonging to the treated group. They were of mixed type in 3 cases and of hepatoma in the remaining one. Although huge tumor cells, often found after Nitromin injections in the experiment employing the Yoshida sarcoma, could be also found here and there, we could observe such giant tumor cells in nontreated liver tumors. In 13 cases treated with Nitromin and without malignant growth the cirrhosis was diffuse and generalized, the cytoplasm of liver cells was generally swollen, pale and vacuolated and little evidence of regeneration could be found in most cases. Group of cells with basophilic cytoplasm accompanied with slight atypia presenting themselves as nodular form could be found in a few areas and the destroyed appearance of this cells group was also observed. But the similar figures were also found in nontreated, control liver. Therefore, histological study of carcinogenesis inhibition necessitates further observations, which are now in progress.

I would like to note further the following observations: Among 12 rats of Group B, 6 males and 6 females, mated as 6 pairs four pairs produced offsprings, in spite of Nitromin injection before conception or during pregnancy. Out of these 36 young 19 died soon after birth. Malformations could not be found. Researches along this line is in progress by A. Kaise, one of our colleagues.

Summary. The inhibiting effect of Nitromin upon the development of liver tumors in rats fed 0.05% dimethylaminoazobenzene was examined, when the

Table I

Groupe	No. of animals*	Nitromin**		Butter yellow feeding (days)	Liver cancer
		No. of inj.	Total does		
A-a	7 (***)	17-25	22.5-39.0	162-193	0 (0.0%)
A-b	5	—	—	104-193	3 (60.0%)
B	12	25	48.5-60.0	—	0
C-a	12 (11***)	9-25	7.5-42.5	139-193	4 (36.4%)
C-b	12 (11***)	—	—	158-204	9 (81.8%)

* Indicates the number of rats surviving 100 days from the beginning of butter yellow feeding

** Single does of 10 mg/kg

*** Valid number of rats

substance was applied subcutaneously after 100 days of feeding, and it was found that the compound has apparently inhibiting influences upon the development of hepatoma. (文部省科学研究費による)

132. 腹水肝癌の研究 (II) 腹腔内移植率について

梶原 彊, 井坂英彦, 中村久也, 有路智彦, 皆瀬 明, 小田島成和, 佐藤 博

Studies on the Ascites Hepatoma (II) On the Transplantation Rate of the Ascites Hepatoma Intraperitoneally Transplanted.

KYO KAZIWARA, HIDEHIKO ISAKA, KYUYA NAKAMURA

TOMOHIKO ARUJI, AKIRA KAISE, SEIWA ODASHIMA

HIROSHI SATOH

(The Medical Institute of Sasaki Foundation, Tokyo) (Dept. of Pathology, Tohoku University) (Jatrochemical Institute of Pharmacological Foundation)

Since three strains of hepatoma developed in rats fed p-dimethylaminoazotoluene were transformed into ascites form by Yoshida et al. various attempts in the similar line have been performed and three other strains were obtained as indicated in Table I.

Table I Strains of Ascites Hepatoma

Strain	Date of the 1st Generation	Transformed from Hepatoma developed in Rats fed:	Reported by:
137	June 6, 1951	Butter yellow	T. Yoshida,
108	June 10, 1951	Butter yellow	H. Sato and
130	June 20, 1951	Butter yellow	T. Aruji *
7974	July 3, 1952	Butter yellow	T. Aruji**
OAT-I	Aug. 25, 1952	o-Aminoazotoluene	H. Isaka**
OAT-II	Sep. 8, 1952	o-Aminoazotoluene	H. Isaka**

* Proc. J. Acad., 27, 485-492, 1951 Gann, 43, 128-130, 254-257, 1952

** Details was reported at this meeting under the titles:

Experimental Transformation of DAB-Hepatoma of Rats into the Ascites Form.

Transformation of the OAT-Hepatoma into the Ascites Form.

Production of Hepatoma in Rats insusceptible to the Transplantation of Hepatoma.

We have succeeded in maintaining and establishing for observation five strains of them, strain 137 being exterminated in Aug. 1952 because of Salmonella infection. They have been kept in three different laboratories, and each of us was in charge of one or two strains respectively. Kaziwara received all records and examined the transplantation rate.

Animals in these experiments were albino rats of non-pure line bought from dealer and the simple method using a glass capillary pipette for the serial transplantation was used. About 0.1cc of the tumor ascites was intraperitoneally inoculated into new rats in the routine work. It was considered as 'take' when

the tumor continued its growth and the ascites presented the state of pure culture of hepatoma islands as well as when the tumor bearing animals died of tumor infiltration.

Results were tabulated in Tables II and III. Each datum from three labs would be considered basically as concordant with each other. The summarized rate of transplantation is as follows: 94.1% for strain 137, 91.3% for strain 108, 95.5% for strain 130, 92.7% for strain 7974, 64.6% for strain OAT-I and 71.1% for strain OAT-II. It is pointed out that the rate of the ascites hepatoma originated from butter yellow hepatoma is generally higher than that of ascites tumor transformed from o-aminoazotoluene hepatoma.

When we consider the survival days of the tumor bearing rats in the diagram of "Percentage Survival*", we can easily find that each strain of ascites hepatoma has almost similar character and yet they differ a little from each other. It would be noteworthy that there is an apparent difference between the survival curve of strain OAT-I and that of strain OAT-II as demonstrated in the Figure, notwithstanding both tumors have originated from the same animal as reported at this meeting by Isaka. These findings suggest that each strain of ascites hepatoma has its own biological character, together with the other facts such as differences of Nitromin effect** upon each of them and those of microscopical features of them, for example the frequency of pair and single tumor cells*** and histological findings of their infiltrations.

Summary: The transplantation rate of the ascites hepatoma intraperitoneally transplanted: About 91-95% for 4 strains of butter yellow origin and about

Table II Transplantation Rate of the Ascites Hepatoma intraperitoneally transplanted (summarized)

Strain	Term	Generation	Total animals	Valid	Take	Transplantation Rate
137	Jun. '51-Aug. '52	1-51	241	137	129	94.1%
108	Jun. '51-Feb. '53	1-74	380	320	292	91.3%
130	Jun. '51-Feb. '53	1-67	376	310	296	95.5%
7974	Jul. '52-Feb. '53	1-11	157	149	138	92.7%
OAT-I	Aug. '52-Feb. '53	1-11	50	48	31	64.6%
OAT-II	Sep. '52-Feb. '53	1-10	51	45	32	71.1%

* Everted because of Salmonella infection

* Kaziwara has applied the diagram "Percentage Survival" as an indicator of survival term of tumor bearing animals. This diagram is superior in demonstrating also the transplantation rate at the same time and it is quite convenient when we compare between various kinds of tumors as well as when we consider the effects of chemotherapeutical agents on tumor bearing animals. It is necessary in this diagram to note the number of total cases.

** Cf. H. Sato et al.: 'Oral administration of Nitromin upon the Yoshida sarcoma and the ascites hepatoma' in this issue.

*** Unpublished observation.

65-70% for 2 strains of o-aminoazotoluene source. Observation of survival days on application of "Percentage survival" was described and a peculiar biological character of each strain was discussed.

(Aided by a Grant from the Brazilian Japanese Society for the Support of Japanese Science)

Table III Transplantation Rate of Ascites Hepatoma
(from each of three laboratories)

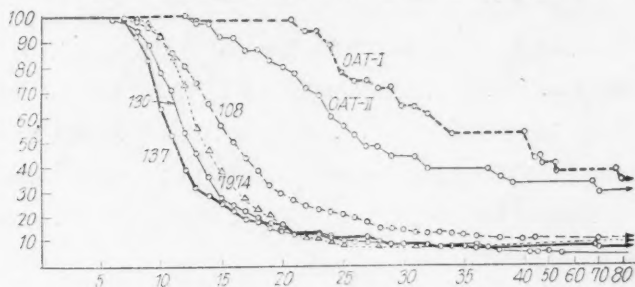
Strain	Sendai	Tokyo (A) **	Tokyo (B) **
137	137* (94.1%)*	—	—
108	184 (92.9%)	136 (89.0%)	—
130	202 (96.5%)	54 (96.3%)	54 (90.7%)
7974	60 (95.0%)	43 (90.7%)	46 (91.3%)
OAT-I	—	48 (64.6%)	—
OAT-II	—	45 (71.1%)	—

* Number of valid animals and transplantation rate

** Tokyo (A): The Medical Inst. of Sasaki Foundation

Tokyo (B): Jatrochemical Inst. of Pharmaco. Foundation

Fig. Percentage Survival of the Ascites Hepatoma



Ordinate: Per cent survivors

Abscissa: Days after transplantation

No. of cases: strain 137.....137 strain OAT-I.....35
 strain 108.....307 strain OAT-II.....34
 strain 130.....310
 strain 7974.....149

133. 可移植性動物腫瘍の骨組織内移植について (第二報)

河原三男 (名古屋大学病理学教室)

On the Transplantation of Transplantable Animal Tumors into the Os Tissues. (II Report) MITSUO KAWAHARA

下顎骨に発生する腫瘍の増殖態度あるいは下顎骨内に転移竈として作られた腫瘍の発育状態を観察すると、常に腫瘍は下顎骨の頬側面に向って増殖して骨を破壊し、皮下にも現れるが、舌側面に増殖して口腔内に増殖することは比較的少ない。また下顎上縁へは増殖し易いが下縁

へはこれまた比較的少ない。私はかつて下顎骨に食道癌の転移竈を作った扁平表被癌例の解剖例を組織学的に検索して、その瘍竈が頰側面に増大してこれを破壊に陥らしめ、鳩卵大の腫瘍を形成しているにもかかわらず、舌側面には毫も変化を認めなかった例がある。下顎骨に発生した腫瘍が如何にしてかかる増大の経過をとるかについて、私は実験的に動物の可移植性腫瘍を用いて検索し、いささか見るべき成績を得たのである。これよりさき、私は人を初め各種の動物について下顎骨の正常組織形態の研究を行い、主として晒骨操作をなし、続いてこれを組織学的に検索した。私の用いた材料は人2例、犬10例、猫10例、家兎10例、白鼠20例であって、年齢は各層に亘っているが、犬にあっては頰側面と舌側面との間に相当の肉眼的差異を有し、頰側面においては骨の外表面は粗澁であって一定の脈波を示さず、骨膜を剝離すると小蜂窩が認められる。舌側面は全体に亘って特に中央部より前方は硬く平坦であって、しかも長軸に沿って線状をなし、密に条紋を作り、下顎骨の下面角部においてまでその波紋は連なり、すなわち舌側から表面下部の一部までは平滑であってしかもはなはだしく硬固である。しかるに嚙齧類に属する鼠類にあっては、下顎骨の左右側とも前方は頰舌側共に硬固であって、かつはなはだしく平滑であり、左右側は前角で強い結締組織をもって結合されている。しかして舌側面後方は長軸に沿った条紋が認められて密であるが、頰側面は多く粗澁の感がある。すなわち下顎骨の中央部にあっては頰面は粗であるが、舌側は密とみるべきである。以上の各動物の下顎骨の割面を作り検するに、犬においては頰側面は骨窩が多く骨質は粗であるが、舌側面では骨窩が少なくはなはだしく密に骨板の形成があり、両者を比較すると舌側は実性であり緻密質が厚いが、頰側面にあっては蜂窩を多数に認め海綿状が明らかである。骨細胞は頰側面において少なく板状が顕著で緻密体状部が厚い。血管は海綿質の多い関係上、頰側面に多くを見る。鼠類の下顎骨前端は強く実性を示す。

人体において矢田部氏が下顎骨の骨質状態を観察した成績も大体私が他の哺乳動物をもって検索した成績と近似し、多少の差異を認めるのみ。また私の検索においては動物年齢によっての差異は少なくとも成熟期後はほとんど認めない。要するに下顎骨は他の板状骨と異なり、前面と後面とにおいてやや骨質の配置を異にするとみるべく、この形態学的不平等は下顎骨の物理学的耐久性に役立つものと思われるが、骨質の強固と粗澁、血管の豊富と貧弱は骨病変の進展に若干の差異を来たさしむべきは想像せらるる所である。かつて矢田部氏の齒槽膿漏研究時における化膿性病変の進展時においても齒根端の位置的事実にも関係があろうか、頰側面に病変の進展をみることも多く、骨膜炎発生もまた前面に多く舌側面に破壊することの少なさを注意しているが、頰側面に抵抗が少なく舌側面は比較的よく病変の進展に抵抗するかの如く感ぜられる。

以上の組織検索の結果、私は動物腫瘍として吉田肉腫を用い、これを白鼠の下顎骨及びその附近に移植して細胞の増殖が骨組織及びその周囲に如何なる状態を現出するかについて研究を

行った。その他対照として家鶏肉腫を家鶏の下顎近くに移植して比較したが、家鶏の下顎は哺乳動物とははなはだしく異なるのでただ参考にとどめた。吉田肉腫は皮下その他へ移植すると円形細胞肉腫の像を呈し、極めてよく発育するが、骨質の破壊することは少ないことは、私が昨年すでに報告した所であるが、今回の実験においても骨周囲に形成された腫瘍の骨質内へ侵入増殖する傾向は骨膜によって妨げられることが認められたが、特に骨組織内に注入した腫瘍細胞は海綿質中に増殖して腫瘍を形成する。この腫瘍の発育状態は移植 10 日の後には外面から大豆大の膨隆として認められるが、摂食その他には特に障害を与えしめない状態が観察し得られ、著大となった例をみても腫瘍は常に外面すなわち頬側面へ塊大して口腔内に至って口腔を腫瘍塊をもって充した如き例には接し得ず、すなわち下顎骨は外面に腫瘍を増大破壊せしめ、舌側面はよく抵抗して腫瘍の増大を反撥する状態を呈した。

組織学的に検索すると腫瘍は骨組織内において円形細胞肉腫として増殖し、海綿状部の中を浸蝕し、漸次骨質を直接破壊に陥らしめている一方には、骨質を溶解し軟化空洞を形成せしめつつ増殖し、また一方にはハリスチレーゼを前駆するものがある。しかし主として腫瘍組織と骨質とは直接して骨を脆弱たらしめる、この所見が頬側面においては強く、すなわち海綿状部の多いこと、血管の多いこと等は特に腫瘍細胞の増殖を容易ならしめるに反して舌側面は骨質板が密であって、腫瘍細胞の増殖に間隙がなく従って増殖を抑制抵抗する。これはすなわち骨質でも板状の緻密層は腫瘍細胞の増殖を牽制するを示す。

以上の所見は人体において下顎骨に発生した腫瘍の増殖が頬面に旺盛なるを示すを動物実験的に証明したところであって、吉田肉腫の如き細胞の密な腫瘍は組織の浸襲も大であるが、骨質の緻密度の強弱はまた腫瘍細胞の増殖と幾分の関係を有するの所であろう。従来骨の病変研究には骨膜が主として注目されて観察の対象となっていることが多いが、骨緻密質のこれに対する態度もまた思考するべきであろう。

134. 移植悪性腫瘍（マウス癌腫及び肉腫）の同時移植について

（続報）：累代移植に関する研究

梅田真男、田中 良（癌研究所）

Further Studies on Simultaneous Transplantation of Malignant Tumors (Mouse Carcinoma and Sarcoma): Studies on the Serial Transplantation.
MASAO UMEDA, MAKOTO TANAKA

前回は可移植性マウス癌腫及び肉腫の同時移植の初代像の分析を行い、癌肉腫の問題の追究を主として観察した。今回は更にこれら癌腫及び肉腫両要素が同時累代移植された際の経過条件を観察し、固定した癌肉腫状株が得られるや否やの観点より実験を進めた。

方法： 使用したマウス可移植性腫瘍株は前回と同じく、癌腫は癌研系偶発乳癌、これに配
[GANN, Vol. 44, 1953]

する肉腫は瀧沢系果糖肉腫または中原-福岡系 (NF) 偶発肉腫である。使用マウス総数は 185 匹。初代において各肉腫株配合例をそれぞれ 15 匹つくり、その中から各 8 匹をえらんで第 2 代に各例 5 匹乃至 8 匹宛移植、第 3 代には各系列中から発育良好なるものをえらび 2 匹乃至 3 匹ずつ移植した。

移植術式：腫瘍株は無菌的操作のもとで壊死変性部を避け、初代では両腫瘍株を等量とり、鉢にて細減して粥状になり、十分攪拌したものを内径 1.8 mm の移植針に帽針頭大程つめこれを背部皮下に移植した。二代以後はできた腫瘍結節を単純な移植腫瘍株とみなして移植を行った。ホモゲナイザーによる遊離単一細胞化は両株とも細胞の破壊を来さない程度でかつ完全を期することが難しく、また移植率の低下も予想せられたので今回は実施しなかった。

各株単独の性状は前回に記載したのと同様である。移植腫瘍は一般に季節的、その他複雑な種々の条件の影響で一定不変の成長を保ち得ないことが多いが、今回は前回に比して癌腫の発育がやや遅く、逆に果糖肉腫がかなり早い成長を示す状態にあった。すなわち果糖肉腫は成長発育の点で乳癌に対してますます優勢の位置にある。NF 肉腫はほとんど同一状態を示した。

判定：腫瘍結節が壊死崩壊を来さぬ程度の成熟期に行い、すべて組織学的検査を実施した。移植に使用した例では残存部を、他は全腫瘍結節を判定に供し、数例では連続切片、準連続切片を作製し、残り全例については腫瘍塊の約 1 mm 間隔の切片で検査した。対照として後例の短時限観察例及び前回報告例を参照した。

結果：癌腫と果糖肉腫との組合せでは、すべて初代にして肉腫一方になった。更にこれを 2 代、3 代と累代移植したが全例に癌腫を認めなかった。前回におけるこの組合せの初代では癌腫の少量のものもあったが、78% の高率で両要素の併存を見ることができたが、これらとの差異の原因が今回の優劣の差がはなはだ極端になったことにあると考えざるを得ない。

癌腫と NF 肉腫の組合せでは前回の 93% を上廻って初代では 100% 両者併存が認められた。各成長様式は前回の記載と同様であるが、癌腫と肉腫の占める量的の比率を主とする優劣の比はほぼ 2:3 で、肉腫が優位の例が多い。しかし時に少数ながら逆の状態の場合も見られる。第 2 代にいたると癌腫の劣勢化が目立ち、併存するものでも辛うじて点在するのが認められる程度になる。すなわち初代で肉腫が極めて優勢であった系列から移植したものの 34% は肉腫一方になる。また初代で癌腫の優勢であった例でも、逆転して癌腫の劣性が目立つ。第 3 代では 50% が肉腫一方で、残りは連続切片乃至は準連続切片検査によりその極く一部の切片にしかも数個の癌腫細胞群を認め得るに過ぎないものが大部分になる。ここで考按に論ずる如き結論を得て、以下の累代移植を中止した。

考按：以上の成績を要約、考按すると次の如くなる。

(1) 移植時の発育力において極端に優劣の差が認められる株を選んだ組合せ (乳癌 < 果糖肉腫)：問題なく初代で優位株 (この場合は肉腫) 一方により占められる。後報告例の同じ組合

せの短時限の分析においては両者の併存して複雑なる修飾像が見られるが、これは上述の如き結果に到る一過程を示しているものと考えられる。しかしこの程度短時期に一方化する事例は、前年度学会で「胃の衝突癌」の報告で論じた如く多中心性癌が衝突した場合、一番発育力の旺盛なる細胞系に置換せられる多くの事例になぞらえ得るものとする。以上は本質的の優劣の差について論じたが、NF 肉腫に配する癌腫が、変性壊死等で普通生活力以下の状態にあるものを使用した例では、二次的にこと更に優劣の差が生じ肉腫一方化の傾向が著明であった。

(2) 極端なる優劣の差が認められない株を選んだ組合せ(乳癌: NF 肉腫): すでに3代にして一部に辛うじて癌腫細胞群が存するのみで肉腫一方化に傾く。この組合せのうち、初代で乳癌が優位であったものが2代目に劣勢になった数例があるが、ますます肉腫一方化を強調すべき状態にある。理論的には2代目以後の両要素は前代の相互干渉からはなれて、改めて両要素細胞から再出発して衝突状態を繰返すことが予想される。しかし短時限観察によりわかる如く、本実験の移植手技では移植時には単離細胞が発育の場を占めるにいたるより、塊状の細胞集団がそのまま移植せられて成長を続ける勢が大であるため、優劣の差の競争がそのまま継続せられることがある。すなわち僅少の差でも一方化への動きがつよめられて行く。

初代に優勢であった乳癌が次代以後で劣勢化した原因に両株自身の性質が挙げられる。例えば乳癌株は本来脆弱な構造の上、充実性巢を形成するため血管の導入が完全に全癌巢を満足せしむることが難しく壊死、崩壊を見ずに大きな癌巢を形成することができない。これに反して肉腫はかなりの膨脹性発育を示し得る点が問題になる。たとえ初代で癌腫が優勢でも大癌巢形成に伴う変性壊死がつよければ次代以後ではそのために優劣の位置が逆転してしまう。

かくの如く諸種の因子が加わるにより、成長と移植を重ねる度に肉腫一方化と癌腫の劣勢化が目立って来る。一般的にいうと、かく累代を重ねた腫瘍結節全体はほとんど優勢株により占められ劣勢株は顕微鏡的存在に過ぎず、次の移植に際し、その中に含まれる可能性が極めて少なく、たとえ包含せられても、更に壊死吸収の加わることを考えると、ただ機会を俟つに等しいといえよう。

結論: 移植腫瘍が自然発生腫瘍と根本的差異があり同一基準をもって到底論ずることはできないが、同時累代移植でも前回同様、小局地、しかも短時限内の制約のもとでは、両要素の修飾像は自然発生状態と比較できる場合が存することを観察し、更に両要素共存の結着ともいふべき癌肉腫固定株の新生に関しては、上述の如き抑制的諸条件を克服し、かつ互に等価発育力を有し、性質が一定不変の両要素株を保有しない限り不可能に近いことが判った。また初期に予想した両要素分散混在株の新生も各株の腫瘍細胞の完全単離化、人工的に各株細胞の増殖力、分化能等の本質的改変に関して劃期的成功がなされない限り依然として不可能である。

135. 可移植性マウス癌腫及び肉腫の同時混合移植に

おける短時限の組織学的研究

梅田真男, 田中 良, 藤原友江 (癌研究所)

Histological Study on the Early Stages of Simultaneous and Mixed Transplantation of Mouse Carcinoma and Sarcoma.

MASAO UMEDA, MAKOTO TANAKA, TOMOE FUJIHARA

前学会では可移植性マウス癌腫及び肉腫の同時混合移植を行い、主に成熟期像の分析から癌肉腫の問題の追究を試みた。今回は短時限像の分析、すなわち癌腫、肉腫両要素が混在し、発育の場を占め、衝突状態を示すに到る過程の観察を行った。

材料： 使用したマウス可移植性腫瘍株は前年度及び前演題報告例と同様で、癌腫は癌研系乳癌、これに配する肉腫は瀧沢系果糖肉腫または中原・福岡系肉腫(NF肉腫)である。使用したマウスは埼玉系雑系で比較対照実験に使用したものを含めて総数 65 匹。その他前年度例、及び前題報告例の成熟期例をも併用対照とした。

方法及び判定： 移植方法は前題例と同様。移植は両肉腫株配合例をそれぞれ同数行い、移植後 1 日(24 時間)、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日と各肉腫配合例につき毎日 4 匹ずつ(1 日に計 8 匹)判定に供した。外表からのみならず、皮下裏(基底)側より観察した。まず遠隔四肢附着部から全般にわたって皮膚を剝離翻転し、基底部組織を腫瘍につけて切放し、肉眼的観察を行い、次で組織学的検査を施した。各群のうち 2 乃至 3 例は連続切片、他はすべて準連続切片により検討した。

経過： 24 時間後：肉眼的に、すでに移植組織塊に線維索性被膜の形成が見られる。移植針の径路に沿って複雑な播種を来した点状の腫瘍小塊にも被膜形成が見られ、主塊との連繋も不完全ながらこれら被膜によってなされている。また腫瘍塊(結節)に向っては四肢附着部から数条に分岐した充血、拡張性のやや太い血管が向心性に集中し、腫瘍塊をとりかこむ。組織学的には被膜内に包含されたリンパ節の腫脹を見る例が多い。被膜自身の細胞性反応はほとんどが認められないか、あっても極めて軽度。移植腫瘍組織自身については、両要素が、小島塊状に散布され、周辺部では不完全な被膜の入り込みも見られる。各小島塊状組織の中心部一帯に比して各小塊接合境界部では腫瘍細胞の変性破砕が強く、入りこんだ間質あるいは組織間隙は破砕物質で充されている。これらは全腫瘍塊について見ると、中心部でやや強い程度である。なお細胞浸潤は極めて軽度である。単離腫瘍細胞の発見は、予期される場所が、かく破砕を呈するため困難である。組合せによる差は目立たない。

3 日後：被膜の細胞浸潤が多少とも増加。腫瘍内部では小島塊状境界部に白血球を主とする細胞浸潤が増加して来る。(乳癌)・果糖肉腫配合例では全腫瘍塊の中心部に両要素の別なく壊死崩壊が生ずる。(乳癌)・NF 肉腫配合例では乳癌の壊死が軽度に散発する程度。

3日後：被膜は2日後とほぼ同様。果糖肉腫配合例では中心部の軟化壊死が拡大される。あるものは被膜と中心性壊死巣と交通し被膜に著明な細胞浸潤を見る。基底部では壊死の影響が少なく、この頃から各腫瘍要素の増殖が目立つ。NF肉腫配合例ではNF肉腫小島塊が移植状態のままその中心部が変性に傾き細胞成分の消失、単調な粘液腫状になるものが多く見られる。しかし崩壊は見られない。基底部は良好な発育を示し始める。

4日後：基底部一帯から腫瘍塊全体にわたって血管の新生が始まる。基底部はますます発育良好。脂肪組織中に侵入した腫瘍はことに旺盛なる増殖を示す。果糖肉腫配合例ではほぼ壊死の進行は停止し、腫瘍ごとに膨脹性発育の目立つ果糖肉腫の成長をもととして置換吸収されはじまる。果糖肉腫は乳癌々巣を圧迫併呑の傾向がつよく、小癌巣が果糖の間隙を縫って点在するに過ぎなくなる。NF肉腫配合例では乳癌の壊死が少ない代りに、小島塊状境界部の破砕物質等の吸収が果糖肉腫よりやや遅い。可成り変性の強いNF肉腫もその周辺部から不規則に発育をはじめ、癌腫との間に樹枝状の入組みを呈する。また癌腫が、やや変性々のNF肉腫中に突入する像も見られる。

5日乃至6日後：被膜の細胞性反応はほとんど消失する。果糖肉腫配合例では壊死巣はほとんど消失に近く、ますます肉腫の成長が旺盛で癌腫は少数点在して圧迫されつつある。NF肉腫配合例では両要素の増殖が迫仲し、ますます複雑な樹枝状の噛合いが見られるようになる。

考按：1. 被膜：初期に見られた反応は、雑系マウスを使用したため、詳細な分析は不可能である。しかしその程度の強いものは移植腫瘍の中心性壊死巣との交通乃至その波及との関係が大であることが判った。被膜を被った腫瘍塊は相接して衝突しても被膜は破壊されない。

2. 移植状態：単離細胞からの増殖は全体から見ると問題にならない。ほとんどが壊死を免れた移植時の小島塊状がそのまま増殖し発育の場を占める。単独移植と比べて移植率の変動はなかった。（前題例、及びヒノン癌、果糖肉腫にそれぞれマウス肝、リンパ節、脾を加えた移植率の比較に有意の差は見られなかった。）

3. 壊死状態：移植腫瘍の壊死の原因は可成り複雑である。短時間のため血管との構造関係は未だ問題に上らず、腫瘍株自体の壊死崩壊度が考えられる。個々の原因は別として混合同時移植の本実験では、果糖肉腫配合例の壊死のつよいのに比し、NF肉腫配合例では僅少である等、組合せによる壊死状態に可成りの差のあることが目立つ。癌腫、両肉腫の三者のうち最も壊死に陥り易い癌腫にまず生じた変化に対配合肉腫が幾何の影響を受けるかということに関係することが判った。同一マウス両側背部皮下に癌腫の代りにマウス肝を配した両肉腫配合移植をそれぞれ行い、如上の事実と対比して見た所、肝は乳癌と異なり組織構造の崩壊を急激に示さずまた細胞浸潤が極めて少ない。ために肉腫との境界部を乱して壊死巣を形成波及することがなく、両肉腫配合例の間に差が見られない。NF肉腫は線維形成性、細胞間の結合性ともに強固で乳癌に生じた壊死の影響をほとんど受けず、従って中心性壊死に陥らない。果糖肉腫は

NF 肉腫に比し上述の性質の点で可成り劣っており、癌腫の壊死が波及し、両要素相共に壊死の進行を強める。しかし果糖肉腫は著しい発育によりこれらの壊死を置換吸収して肉腫一方化への経過をたどることは前題報告例に明かな所である。

4. 血管新生：1日にして被膜血管に包まれ、4日頃から腫瘍全体に血管新生が目立つ。腫瘍塊全体としてはその発育の点で血管分布の意義があり、細部においては各要素が発育の場を占め、將に血管を求めての修飾像を呈せんとする(前年度報告)ものであって過渡的意義がある。

5. 特異像：両組合せとも、壊死周辺部乃至変性の加わった部分で両要素が混在し、癌腫、肉腫の細胞識別の困難なる像に接した。ことに果糖肉腫配合例で多かった。しかしいずれも変性に基く変化で自然発生の癌肉腫像とは外見上の類似を求められるに過ぎない。NF 肉腫配合例では樹枝状の嚢合が見られ、肉腫が間質的位置を占めるのも興味深い。肉腫塊中に珊瑚状の癌巢を包含するものが極小単位として認められるが、相互間の適当な増殖力、適当な環境が与へて生じたものと思われる。この乳癌株は成熟期では充実性、単純癌様の腺癌であるが、NF 肉腫周辺部に時として数個の乳癌細胞からなる腺管様構造を見出すことがある。人体腫瘍材料で単純癌の極一部に腺管構造の発育が見られたり、原発巣が単純癌で、リンパ管内またはリンパ節内で腺管構造発育を示す例と比べて、腫瘍の多型性の一因に環境が関与していることを考えさせられる。

136. 弘前肉腫のマウス異種移植成績

芳賀 奨 (弘前大学病理学教室)

Heterologous Transplantation of Hirosaki Sarcoma in Mice.

SHYO HAGA

岐阜系ラッテ果代弘前肉腫を主とし、対照として吉田肉腫を用い雑系マウス腹腔内及び皮下移植を行って次の如き成績を得た。

1) 弘前肉腫ラッテ果代第68代より87代までの5~7日目純培養状の腹水0.1~0.2ccを移植したもの内、初代のみのも14匹は何れも3~8日までに死亡しいずれも移植後2~3日で純培養を呈し10日間生存した1例は7日までそれ以外はいずれも死亡日まで腹水中に腫瘍細胞が見られた。

果代移植はすべて3日毎に行われ、第1回7代、第2回4代まで(両回共各代一1匹ずつ)で3~9日までに大部分死亡し腫瘍細胞が多数認められた。腫瘍細胞消失後1匹生き残ったが15日で死亡した。以上のようにマウスが短時日で死亡するもの多く以後の果代は不可能となった。

かくの如く移植マウスは全例死亡するが、純培養状の腹水を移植したものはすべて移植可能であった。これに反してウイスター系ラッテ果代9~11日目の腫瘍細胞減少期の腹水を移植したものの5例は何れも不全経過を示しかつ死亡した。

これら死亡マウスの剖検において肝にしばしば限局性壊死巣を認め、多数の腹水及び末梢血に細菌が染色されるので、累代ラッテ腹水の培養を行って種々の細菌学的検索を試みた結果、サルモネラ系に属す細菌が証明された。

2) 岐阜系ラッテ累代第 88 代においてサイアジン使用によって細菌は完全に消失した。

このラッテの 5 日目より累代移植し 3 代以後は A, B 2 系統に分ち各系統各代 1 匹ずつで移植を続け A 系統 24 代, B 系統 20 代で打切った。3 日毎の移植によっていずれも 2~3 日で純培養となり、消失前 1~2 日まで続き全例 5~9 日間腫瘍細胞が見られた。すなわち累代継続による移植経過の変化は見られなかった。両系統を通じ 4 日で死亡した 1 例を除いて全例治癒かつ生存している。以上の腫瘍細胞の腹腔内存在期間は平均 6.5 日である。

本成績は 41 例全例において移植陽性で不全経過を見ない。

なお A 系統 12 代及び 24 代 4 日目の腹水を各々 1 匹の岐阜系ラッテへ移植して腹水は著しい出血性となり 5~7 日で死亡し剖検により何れも多数の淋巴節転移を認めた。

3) 弘前肉腫における以上の成績は今日までの吉田肉腫についての諸家の成績に比してマウス累代がより容易なことを思わせるので、われわれは吉田肉腫について更にマウス累代を試みた。

まずウイスター系ラッテ累代吉田肉腫第 1 代 5 日目の腹水（岐阜系ラッテ皮下吉田肉腫細切腹腔内移植）を 2 系統各代 1 匹ずつの累代移植で 1 系統は 4 代他系統は 3 代ですでに不全移植が現れ以後の累代は困難となった。

次いで各代 2 匹ずつに移植してこの不全移植を除いて累代して行くと実験の都合上 6 代までの移植で打切ったが、諸家の成績のように可成り長期に累代可能なことは想像できる。

吉田肉腫のマウス移植においてしばしば見られる不全移植が弘前肉腫の場合には多数の例について全く見られなかったことは、弘前肉腫がマウス腹腔内累代移植には一層好適であることを示すものである。

4) 吉田肉腫及び弘前肉腫のマウス皮下移植の成績は次の如くである。

ウイスター系累代吉田肉腫のマウス皮下移植は 2 回に亘って行われた。

始め第 3 代 6 日目の腹水 4 倍稀釈 0.2~0.3 cc を 3 匹の側頸部に注入した所 4 日までは局所に変化なく 5 日頃粟粒大の腫瘍をふれ、6~7 日にかけて速かに腫大し米粒大より扁豆大に達し、その後 1 週間位つづいて後癰痕化し治癒した。

次いで第 6 代 5 日目の移植 2 匹も全く同様の経過を取った。

各回共 1 例ずつ 6~7 日目において手術的に腫瘍を切除組織標本作製により明らかに皮下腫瘍を形成したものである。

弘前肉腫ではラッテ累代第 68 代より第 87 代の細菌感染時の腹水を用いた場合は移植 6 例共陰性でしかも 10 日前後で死亡し、局所の塗抹標本では著しい好中球反応及び多数の細菌が

見られた。

ラッテ累代第 88 代以降の細菌消失後の腹水をマウス皮下組織に注入した場合には 5 例に腫瘍形成の傾向を認めたが吉田肉腫程著明でなかった。この成績は前述のマウス腹腔移植では吉田肉腫より弘前肉腫の方がよく増殖し、累代が容易であった事実と一致しないので更に実験を反復して見る予定である。

137. 家鶏肉腫の異種族移植について (第 4 回報告)

大島福造, 森川房子, 伊藤 茂 (名古屋大学医学部病理学教室)

On the Heterologous Implantation of Chicken Sarcoma. (IV Report)

FUKUZO OSHIMA, FUSAKO MORIKAWA, SHIGERU ITO

動物の可移植性腫瘍を異種動物の脳内に移植して発育の陽性をみた実験は、ふるく白鼠肉腫、廿日鼠癌腫等々について、家鳩や家兎、海猿、延びては猿等々を用いて成功されている。しかし数世代を累加し得、そのうちには組織像の多少の変化も認められた場合もあったが、大体移植材料と同じ細胞が、同じ形態で増殖している。家鶏肉腫を家鶏の脳内に移植した実験は沢山にあり、もちろん陽性の成績を得ているが、これを異種の鳥類の脳、あるいは哺乳動物の脳内に移植した実験の成績は知らない。ヴィールス性腫瘍たる家鶏肉腫は腫瘍性細胞と認められる紡錘形細胞の増すと、それに炎性変化が伴われて、一種特有な粘液肉腫の組織を形成していて、一般の腫瘍とはややことなつた組織性格を有する。だから家鶏肉腫の異種動物移植、ことに哺乳類への移植は、腫瘍細胞たる紡錘形細胞の増殖は許されても、この中に含まれている炎性細胞は、被移植個体から受けない以上は、腫瘍組織内のみでは増加し得ない關係上、他の非ヴィールス性腫瘍と同一に取扱うことはできない。一方紡錘形細胞は、ある培地を得て増殖し得ても、このうちにヴィールスが如何なる状態で増殖しあるいは保存されるかは、また別問題である。鳥類以外の動物の皮下への家鶏肉腫の移植に当っては、強い炎性変化を生じて腫瘍性の細胞の増殖は認められない場合が多く、鳥類のうちでもある種、家鶏近似の種類の一部のものを除いては、同じく炎性変化が強度にあらわれて腫瘍性細胞の増殖が発現し難い。炎性細胞の発現のない場合は、そこにウィールスが存在していないか、あるいははなはだ少ないとも思われ、一たんヴィールスによって腫瘍化された細胞は、たとえ異種動物体内たりとも、特定の場所では、単なる腫瘍細胞の異種移植として不可逆性を発揮して、ある程度は移植され得るのであろう。

動物の可移植性腫瘍を異種動物の眼球内、ことに前房内に移植する時は、時に移植の陽性を示す場合があり、すでに多数この種の実験は試みられたが、常に移植された腫瘍細胞が増殖して、腫瘍組織を作っている。家鶏肉腫を同種動物たる家鳩の眼球内に移植する実験もまたしばしば試みられた。もちろん陽性成績が得られたが、しかし異種鳥類あるいは更に哺乳動物の

眼球内に移植を試みた実験の成績、ことに陽性たるの成績はまば聞いている。異種動物の脳内移植実験の場合と同じ条件下において、もし増殖したとすれば、その組織態度とウイルスの消長には、注意がむけられる可きである。

家鶏肉腫の組織乳剤の一滴を家兎の眼球内各所に移植したが、はじめは多く眼球を壊死に陥らしめたり、化膿せしめたりしたが、熟練してからは、前房内へ移植した例の中から明らかに腫瘍性結節が形成された例が多数に得られた。いずれも移植直後には多少の反応があらわれる例もあるが、一時全くそれが消失し、透明となり、そのうちに後に白い浮游物を生じて、それが増大する。1週間位の間に最も明瞭であり、2週間前後には米粒大となる。しかしそれより以後は変性しはじめ、3週間を経過すると漸次縮小し、白い球となるものが多く、炎の発生の強かったものは他と癒着、萎縮する。腫瘍として眼球を来したものはなく、いつも発育の途中で消退する。組織像は最もよく発育した時期の例では、紡錘形細胞が盛んに増殖して、比較的平等に密なものと、可成り強く粘液形成がみられて、それに紡錘形細胞がうかんでいるようなものがあり、時間を経た例では、中央に粘液を残して周囲が密に紡錘形細胞で取り囲まれているもの、その周囲に強い炎症乃至肉芽組織を有しているもの等々があり、更に長い経過をとった例では肉芽組織をみるものが多い。最も発育の良好な時期の例でも紡錘形細胞の増生は認められるが、本腫瘍の有する家鶏の炎性細胞とみられる白血球は腫瘍組織内では破壊顆粒として残存してはいるが、家兎の白血球の遊出は組織の周辺のみで腫瘍組織内へはいってその一成分をなしていると思われるものはない。粘液化している中にも白血球はみない。長い時日を経過したものでは、悉くが壊死に傾き、周囲に炎性反応が強く、結締組織の増生を見る。すなわち初期においてはのみは家鶏肉腫の紡錘形細胞が増殖するが、おきかえられた家兎での炎性々格を示す細胞は腫瘍組織内の一成分としては発現しない。また特に粘液形成が強くあらわれるともみられない。要するに少なくとも家鶏肉腫の正形像とは多少異なってくる。このことは家兎においては家鶏肉腫の有する紡錘形細胞のみが異種移植されて、ウイルス性の本来の腫瘍性格は失われて来ているともみられる。かくしてできた腫瘍の家兎前房を通ずる累代加は得られるが幾分のみであって、それも紡錘形細胞のみであって、真の意味の累代加移植陽性とは思われない。すなわち限られた期間だけ腫瘍細胞は増殖するが、家鶏肉腫としての性格は失われる。またかくしてできた家兎前房内の腫瘍結節を家鶏の皮下へ返還すると、移植が今のところ陰性である。ショーブ野兎乳嘴腫を家兎に移植すると悪性化して癌様となるが、次代の移植が不成功となる。これもまた乳嘴腫の細胞が家兎の体内に入れられると、変調的の増殖をおこなうが、そのウイルスは異種動物たるがゆえに増殖しない。かくしてウイルス性腫瘍が異種動物体内へ入れられた時に腫瘍結節を作る場合は、ウイルスによってすでに腫瘍化されている細胞のみが独り増殖して、被移植個体から受ける可き炎性反応が周囲の反応以外欠如されており、従ってウイルス性腫瘍としての組織特徴は失われる。

家鶏肉腫の組織培養の可能は、免疫関係の証明法に用いられたり、電子顕微鏡検査の前処置として孵化卵内移植実験と併用される等々、多々応用されている。しかし組織培養され得るのは家鶏肉腫の有する紡錘形細胞が独立に増殖したものであって、真の家鶏肉腫像としてのウイルス性腫瘍の性格はもちろんもっていない。家鶏肉腫の組織片を培養した場合には数時間後移植組織中にあった家鶏の白血球や単核球は周囲に早く遊出して一つの暈を作り、次に粘液成分を有し、中央に紡錘形細胞は独自の放射状増殖を呈する。培養を累加すると、いよいよ白血球成分は外方へのがれて、紡錘形細胞のみとなる。このうちにウイルスが存在しているか否かは、家鶏への返還移植によってのみ証明されるが、移植の陽性な場合もあるが、多くは不成功に終る。孵化鳥卵内に移植した場合は、家鶏肉腫としての本来の組織性格を明示する。

138. 腫瘍の異種移植における Cortisone の影響について

武田勝男, 南部正次, 吉尾 久, 入江 満, 林下忠雄

On the Influence of Cortisone upon the Heterotransplantation of Takeda Sarcoma.

KATSUO TAKEDA, MASATSUGU NANBU, HISASHI YOSHIO,
MITSURU IRIE, TADAO HAYASHISHITA

(Pathological Department, Hokkaido University)

It has been considered that the animals transplanted with homogeneous tumor die of tumor, while with heterogeneous fall into natural healing, so far as the tumor has a certain proliferativity.

It means that in animals which are heterogeneous to tumor cells an immunity is evoked against the foreign tumor according to genetical difference between tumor cells and animals used for transplantation. This phenomenon can be proven in ascites tumor having a delicate nature, as it was observed by heterotransplantation of Yoshida or Takeda sarcoma in Wistar-Takeda strain of rats and mice.

In this paper is reported the influence of cortisone acetate upon this heterotransplantation of Takeda sarcoma in Wistar-Takeda strain or in mice, because cortisone acetate has been considered to have an inhibitory effect upon the production of immunity.

1) In Wistar-Takeda strain. When Takeda sarcoma was implanted intra-abdominally in these rats, the animals fall suddenly into natural healing within 8-13 days (10.1 days in average) after a certain proliferation of cells. On the contrary when cortisone was given simultaneously daily during the growth of Takeda sarcoma, the proliferation was clearly raised intraabdominally and in subcutis, and the natural healing is delayed to 12-29 days (16.5 days in average) showing some cases of death of tumor according to the amount of cortisone, the successive transplantation being successful even with the cells 10 days after the transplantation. However, cortisone treatment before transplantation of tumor

was not effective for prolongation of proliferative stage of tumor cells.

The agglutination test of sera of tumor bearing animals showed 160-320 X with tumor cells, which is rather high in comparison with the cases without cortisone treatment. This fact is not reversed paralleled with the proliferativity of the tumor cells; it rather runs parallel to the prolongation of proliferative period. Therefore, it can be said that cortisone does not influence the producing of agglutinin, but the acceleration of tumor proliferation by cortisone treatment should be based upon other unknown disturbance on immunologic factor, which inhibits the growing of tumor.

2) In mice. Takeda sarcoma can be transmitted in mice. It has been continued successively up to date in about 40 generations (130 days). However, the proliferation of tumor cells is not strong in mice and they fall suddenly into natural healing during 5-7 days (5.8 days in average) after a certain growing.

When cortisone was given in mice transplanted with Takeda sarcoma, the proliferativity of tumor cells was accelerated clearly and the period to natural healing prolonged to 8-12 days (9.5 days in average) after transplantation, according to the amount of cortisone used.

The transplantation of cells to the next animals could be proven even 10 days after growing. The tumor bearing mice fell, however, in natural healing in all cases without death of tumor. But the treatment with cortisone before transplantation of tumor did not influence, almost in any way, the proliferation of tumor cells.

In conclusion; the duration of heterogeneous tumor proliferation was prolonged in Wistar-Takeda rats and even in mice by means of the treatment with cortisone. In these cases cell reactions, especially leukocytes and eosinophiles in abdominal cavity decreased, ascites became thick and mitosis in tumor cells increased clearly showing almost no degenerative forms of tumor cells, even when this tumor was transplanted in next animals applying no cortisone.

Many interpretations are possible as to the meaning of the effect of cortisone to accelerate the proliferativity of tumor cells and to prolong the growing period in heterogeneous animals. From the fact described above, it should be considered that a certain inhibitory effect of cortisone upon the factor producing immunity performs a greater part of the acceleration of proliferation of cells and prolongation of growing period, because the natural healing is caused by the development of an immunity against a definite component of tumor cells.

(文部省科学研究費による)

139. 吉田肉腫の感受性 (被移植性) に対する遺伝学的検討 (III)

佐藤 博 (東北大学病理学教室)

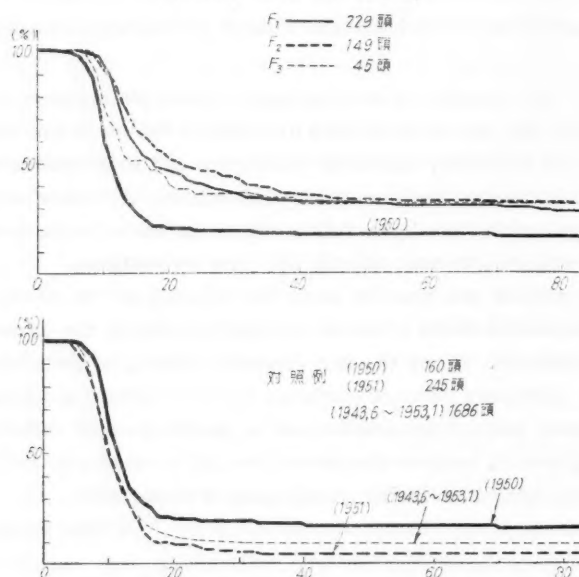
Hereditary Observations on the Susceptibility of Rats to the Yoshida Sarcoma. (III) HIROSHI SATOH

前2回^{1), 2)}に F_1 , F_2 , F_3 の集計的観察を行った。すなわち経過による分類, 平均寿命の問題, 死亡日数による分布頻度, 体重 (年齢) による差異について発表した。

平均寿命, 死亡日数の問題はまた生存率曲線で現わすことができる (第1表)⁴⁾。対照に比し明らかに生命の延長, 自然治癒率の上昇が見られる。

季節による変動 (第2表) は月別統計によって現わした。左は実数であり, 右は % である。実験例において 1950 年 8, 9 月, 1951 年 6 月は自然治癒が多く, 暑い時期に治癒するものが多いように思われるが, 寒い時期 1951 年 1 月もこれに劣らず多い。更にまた対照例に比較して見ると 1950 年 8 月は治癒したものなく同年 9 月, 1951 年 6 月も特に多いことはない。ここでは寒い時期にあたる 1950 年 12 月が最も多い。要するに少数実験においては季節的変動があり得る如き印象をうけるが, これを詳細に検討するならば季節的關係でなく, 遺伝的な関係であることが判る³⁾。

第1表 生存率曲線



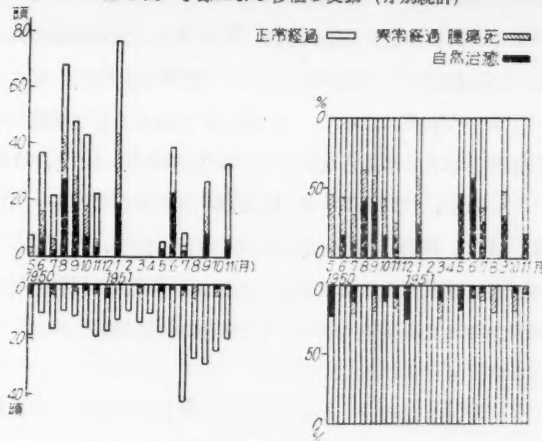
1) Gann, vol. 42 (1951), 132-136

2) Gann, vol. 43 (1952), 237-240

3) Gann, vol. 43 (1952), 106-108

4) 本誌 演題 133. 腹水肝癌の研究 (2) 腹腔内移植率について 梶原他

第2表 季節による移植の変動 (月別統計)



第3表 親子の関係を示す

F ₁			F ₂			F ₃			F ₄		
親動物 番 号	正 常 経 過	異常経過 腫瘍死 自然癒	親動物 番 号	正 常 経 過	異常経過 腫瘍死 自然癒	親動物 番 号	正 常 経 過	異常経過 腫瘍死 自然癒	親動物 番 号	正 常 経 過	異常経過 腫瘍死 自然癒
① 1750 1749		6(100)	27 1750 X 381 28 X195 X196 29 X379 X381		4(100) 8(100) 7(87) 1(13)	④ X379 X492	6(86) 1(14)				□(-)
② 1747 1729		6(100)									実数 (%)
③ 1750 1691		4(31) 9(69)									
④ 1750 X231		2(100)									
⑤ 5121 1725	1(10) 6(60) 3(30)										
⑥ K13 1691	1(10) 6(60) 3(30)		30 X113 X109 31 X113 X121 32 X116 X121 33 X144 X146 34 X144 X147 35 X144 X200		5(56) 4(44) 8(50) 3(19) 5(31) 10(77) 2(15) 1(8) 7(47) 2(13) 6(40) 17(68) 3(12) 5(20) 8(57) 4(29) 2(14)	⑤ X113 X413 ⑥ X113 X411 ⑦ X144 X407 ⑧ X144 X352		6(100) 1(32) 2(67) 1(25) 3(75) 11(100)			
⑦ 5145 1714	1(17) 2(33) 3(50)										
⑧ 4064 4047	1(17) 4(66) 1(17)										
⑨ 1750 6523	2(22) 4(45) 3(33)		36 1750 X324	7(100)							
⑩ 1750 5180	4(27) 3(20) 8(53)		37 1750 X270 38 1750 X272 39 1750 X277 40 1750 X276 41 1750 X280 42 1750 X279	1(33) 1(34) 1(33) 2(33) 4(67) 5(100) 3(100) 1(25) 1(25) 2(50) 2(100)		⑨ X481 X483 ⑩ X481 X276 ⑪ 1750 X439	4(100) 7(100) 3(100)	⑫ X484 X487 ⑬ X484 X439	2(100) 10(91)	1(9)	
⑪ 1750 5179	5(36) 1(7) 8(57)										
⑫ 1747 6502	5(45) 2(18) 4(37)										
⑬ 1750 6503	3(50) 3(50)										
⑭ K13 1690	4(57) 3(43)										
⑮ K13 K1	3(60) 2(40)										
⑯ 1750 5173	5(72) 1(14) 1(14)		43 1750 X294	7(100)							
⑰ 5121 1714	8(73) 2(18) 1(9)										
⑱ 5121 1720	10(77) 3(23)										
⑲ 5145 5114	7(88) 1(12)										
⑳ K13 6011	8(100)										
㉑ 5121 6516	12(100)										
㉒ 1747 6031	9(100)										
㉓ 1750 X237	4(100)										
㉔ 5145 1725	7(100)										
㉕ X150 X180	11(100)										
㉖ 5145 5125	7(100)										

親子による分類は第1報において一部報告したが、第3表は実験に使用したものの全部の報告である。これによると全部自然治癒する第1例も F_2 に至り、正常経過の傾向の非常に強いものの(第29例, 8頭), 全部経過異常で腫瘍死するもの(第28例, 8頭), 更に全部自然治癒するもの(第27例, 4頭)という結果になった。この第27例は父と娘の交配であるが、この交配が必ずしも全部自然治癒を示すとは限らない。第39(5), 40(3), 43(7), 45(6), 51(3頭)例は全部自然治癒を示しているが、第36(7), 48(11頭)例では全部正常経過で死亡し、第37(3), 38(6), 41(4), 42(2), 44(7), 46(3), 47(4頭)例はその間の値を示している。

吉田肉腫移植の感受性が遺伝することは確実であるが、遺伝因子は極めて複雑な組合せによって抵抗性を現わすに至るものと考えられる。(文部省科学研究費による)

140. 吉田肉腫移植による白血病像について(第IV報)

本城 治, 田頭勇作, 天野重安 (京大病理)

Leukemic Picture Produced by Transplantation of Yoshida Sarcoma. OSAMU HONJO, YUSAKU TAGASHIRA, SIGEYASU AMANO

われわれは以前に報告した数次の実験によって、吉田肉腫血行内移植により生ずる病像がおよそ二つの要因すなわち、1) 被移植動物の免疫性、2) 移植細胞数の多寡によって左右されることを知った。先天性免疫度の低いと考えられる岐阜産ラットにおいては、血液内移植では移植細胞数を 5000/1cmm 0.2cc より 5/1cmm 0.2cc の種々に変えても、生存日数こそ延長するがすべて白血性を呈し組織学的所見もこれに一致することを認めた。また骨髓内移植の時は移植細胞数 5000 個以上を移植した時は白血性を呈するが、500 個以下の場合には生存日数が延長すると同時に亜白血性となり、組織像も肝脾における腫瘍聚落は概ね著しい増殖を示さなかった。

そこでわれわれは今回先天性免疫度の高いと思われる埼玉産ラットについて同様の方法で血液内及び骨髓内に種々の細胞数で移植を行った。まず血液内移植(第7実験)においては移植細胞数を 5000 個, 500 個, 50 個, 5 個と減少せしめて入れると平均生存日数は 11 日, 11 日, 14 日, 16 日と次第に延長する。血液像においては腫瘍細胞 % は 5000 個, 500 個においては移植後日を逐って増加するが 50 個, 5 個においては一度増加して後減少する。死前日までは 10% 以下で腫瘍細胞は変性せるものが多い。死当日においては腫瘍細胞 % が上昇しているものが少数例認められたが、これらは一般に上昇の時期には急に比較的元氣な腫瘍細胞がみられる。肝脾腫は一般に著明でないが死当日の上昇率の著明な例においては認められる。組織像では全身臓器に腫瘍細胞転移が認められたが、一般に限局性結節性増殖の傾向が表れている。但し淋巴腺及び骨髓においては強度の増殖を認めた。

次に骨髓内移植(第8実験)についても生存日数は次第に延長し 50 個及び 5 個の各群におい

て1匹宛はそれぞれ38日及び40日と生存したが、血液像においては腫瘍細胞%はすべて10%以下に終始し、腫瘍細胞%は一度増加して後減少せるものが多い。この増減を二、三度繰返しているものもある。組織像においても血液内移植の時に比較して腫瘍細胞増殖は一層弱くかつ限局性増殖の傾向がみられた。

以上の所見を要約すれば、先天性免疫度の高いと考えられる埼玉産ラッテに吉田肉腫を血液内及び骨髓内に移植すると、その先天性免疫と加うるに獲得性免疫が働いて、血液像は亜白血性となり、各種臓器の腫瘍細胞増殖は次第に限局性化し、生存日数また延長した。

総括： われわれは吉田肉腫細胞を血行内に移植する次の8実験を行った。

第1実験 埼玉産ラッテ大量静脈内移植。 第2実験 岐阜産ラッテ大量静脈内移植。

第3実験 岐阜産ラッテ大量骨髓内移植。 第4実験 岐阜産ラッテ中量骨髓内移植。

第5実験 岐阜産ラッテ小量骨髓内移植。 第6実験 岐阜産ラッテ小量静脈内移植。

第7実験 埼玉産ラッテ小量静脈内移植。 第8実験 埼玉産ラッテ小量骨髓内移植。

以上の実験により定型的の白血病像を作り得た。このことは吉田肉腫の細胞学的検索と相俟って該腫瘍が単球性腫瘍であるとのわれわれの見解をさらに根拠づけたものである。

第6実験岐阜産ラッテ小量静脈内移植により高度の白血球数と腫瘍細胞%の増加(3~11万, 50%以上)がみられたに反し、第7及び8実験埼玉産小量移植においては白血球数1~2万、腫瘍細胞は10%以内、亜白血性にして血中腫瘍細胞の変性、生存日数の延長、各臓器限局性腫瘍増殖がみられた。このことは明らかに先天性免疫の高低を示すものである。

先天性免疫度の低い岐阜産ラッテ骨髓内に小量移植を行って、生存日数は延長し血液像は亜白血性を呈し、組織像も概ね著しい腫瘍聚落の増加を示さないところの第5実験500個以下において、血液中に出現する腫瘍細胞が一度増加して後日を経るに従って減少する。このことは吉田肉腫の獲得性免疫を支持する一つの条件となる。また先天性免疫度の高い埼玉産動物においても同様の傾向が観察されるが、この場合には小量移植によりさらにこの増減は数回繰返される。

またわれわれは吉田肉腫細胞は骨髓内移植より静脈内移植の方がより容易に白血性を呈せしめ得ることを知った。血液像の白血性を支配するものは肝脾の聚落であろう。骨髓に小量移植すると流血中に入る腫瘍細胞は極めて少なく、それらは肺で悉く栓子となって補捉される。その後も骨髓の腫瘍細胞の増殖に伴い腫瘍細胞は血中に入るが、この場合獲得性免疫を受けながら小量宛血中に入るのではほとんど肺で補捉され、従って肝脾の腫瘍細胞の増殖はほとんどなく肺での浸潤が高度である。大量骨髓内移植あるいは少量でも静脈内移植の時には血行中に流入して肝脾その他へ到達する腫瘍細胞数は、小量骨髓内移植に比べるかに大であると考えられる。このことは骨髓内小數細胞移植と他と明らかな相違をもたらす原因のようである。

最後に吉田肉腫血行内移植の血液の白血性を支配するのは如何なる臓器であろうかという問

題であるが、これはかつて脾に彌蔓性に強い浸潤があるに反し肝には全くなく血液が亜白血性であった例をあげ、脾の転移竈は血液の白血性に大した影響はなく、むしろ肝のそれが大きな役割を演じるものと述べたが、埼玉産ラットの静脈内及び骨髓内移植(第7実験14, 20号, 第8実験17号)の例を加えてますますこの見解を根拠づけるものである。

(文部省科学研究費による)

141. エールリッヒ腹水癌の移植性と転移性

鍋島 治, 赤松保之, 小山八郎, 猿山義雄, 河野 修, 蝶良義彦, 宮地 徹

Transplantability and Metastasis of Ehrlich Ascites Carcinoma in Mice
TSUTOMU NABESHIMA, YASUYUKI AKAMATSU, HACHIRO
KOYAMA, YOSHIO SAYAMA, OSAMU KOONO, YOSHIHIKO
TSUBURA, TORU MIYAJI

(First Section, Department of Pathology, Osaka University)

Transplantability of Ehrlich ascites carcinoma: Ehrlich ascites carcinoma cells grow either as ascitic form in peritoneal cavity or as a solid tumor in subcutaneous tissue. It was noted in our laboratory, however, that there were some differences in the grade of growth of this tumor transplanted intraperitoneally into various strains of mice. In other words, in A and C3H strain in Heston and DD, DT and SM strain of Institute for Infectious Diseases, this tumor grew very well but not in strain C of Heston. Figure 1 shows difference of the growth of this tumor according to the strains of mice used by the determination of DNA-P content of ascitic tumor cells. Although occasional infiltrative growth around the kidney and urinary tract was observed, most of the tumor grew extensively as ascitic form in the peritoneal cavity and they did not form solid tumors in the mesentery omentum as seen in Yoshida sarcoma. It is concluded that these strains did not have a tendency to form solid tumors except SM strain of Institute for Infectious Diseases, when Ehrlich carcinoma cells were inoculated intraperitoneally.

The minimum number of cells required for successful transplantation. It was our impression that number of Ehrlich ascites carcinoma cells required for successful transplantation may be larger than that of Yoshida sarcoma, e.g., transplantation with 1000 tumor cells took less than fifty per cent and it was needed at least million cells to get 100 per cent take.

Hematogenous metastasis: The mechanism of hematogenous metastasis of Ehrlich ascites carcinoma was studied by injection into the vein of tail of mice of ascites containing a known number of tumor cells, which is mixed with citrate solution and diluted with saline. The dose of injection was less than 0.2cc to avoid the death of animal due to infarction of the lung. The result of this experiment revealed that the number of organs involved with metastasis was related to the number of tumor cells injected (Fig. 2), and indicated that the

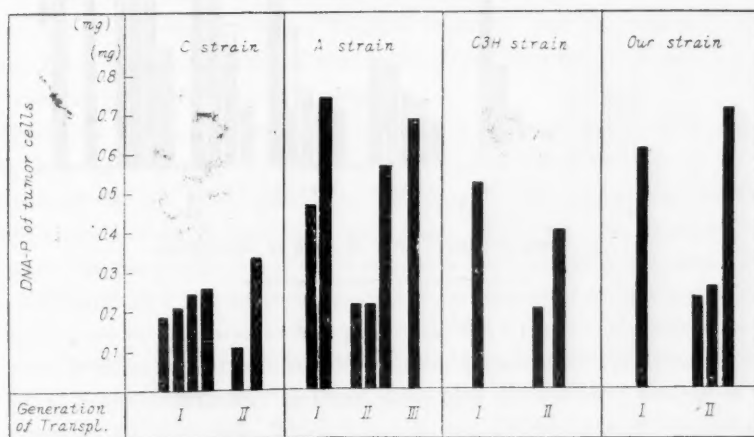
capillary of the lung does not have power to prevent the tumor cells to pass.

Histological pictures of hematogenous metastasis: The tumor cells injected into the vein of the tail was mainly observed in the capillary of the lung, especially at the subpleural tissue. In addition, the metastasis appeared in the lymphatic tissue around the bronchioles and alveolar wall of the lung.

In the heart, it was characteristic that the tumor cells infiltrated into the interstitial tissue between muscle fiber; in the kidney, the cells infiltrated into the interstitial tissue of medulla but did not involve the cortex; there were infarction of tumor cells in the glomerular tuft. In the adrenal gland, the metastasis was easily and usually at the border between medulla and cortex. In the liver, metastasis of the same size of round shape was noticed in the lobules of the liver. From these foci of metastasis, a hemorrhagic tendency was sometimes found; the ovaries were also a common place of metastasis and the tumor cells invaded the interstitial tissue infiltratively. In spleen, the hematogenous metastasis was very rare. Only one case of this kind was observed.

Growth of Ehrlich ascites carcinoma transplanted into different organs: Two possible explanations for the differences of the organs involved in hematogenous metastasis may be postulated. One is conveyability of tumor cells in blood stream of particular organ, and the other is whether tumor cells brought by blood stream is able to grow on the organ or not. This possibility was examined by estimation of DNA-P content of the tumors grown in every organ to which a million of tumor cells was transplanted directly. Figure 3 shows that the pleural cavity will develop the tumor to the extent less than the abdominal cavity, and the growth of ascites carcinoma is greater than that of subcutaneous solid tumor. Tumors inoculated intradurally and in the kidney grow very well.

Fig. 1 Strain Difference of the Growth of Ehrlich Ascites Carcinoma by estimating DNA-P content



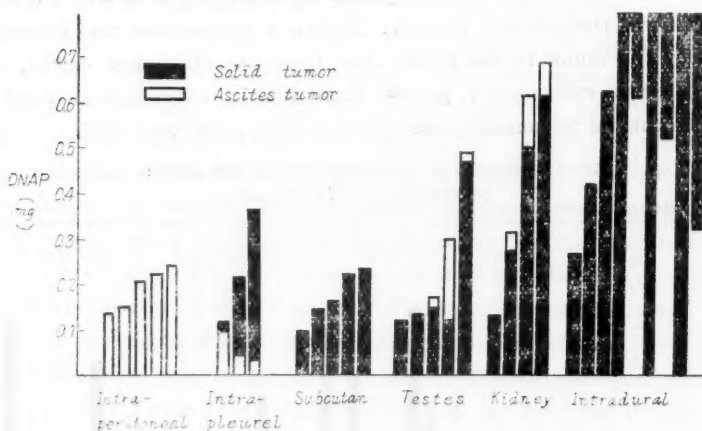
Mice were sacrificed after 8 days of inoculation.

Fig. 2 Pattern of Hematogenous Metastasis of Ehrlich Ascites Carcinoma in Mice

Number of tumor cells injected	0.01	0.1	0.5	1	2	10	20	50	Total	Per cent of metastasis
Number of mice	3	8	7	10	3	3	7	5	46	
Metastasis										
Lung	0	4	2	4	0	0	3	3	16	34.8
Kidney	0	0	1	2	0	0	5	1	9	19.6
Ovary	0	0	0	0	0	0	6	0	6	12.6
Liver	0	0	0	0	0	0	3	2	5	10.9
Adrenal	0	0	0	0	0	1	3	1	5	10.9
Pleural cavity	0	0	1	2	0	0	1	1	5	10.9
Heart	0	0	1	0	0	0	3	0	4	8.3
Parietal Plaura	0	0	1	2	0	0	0	0	3	6.3
Spleen	0	1	0	0	0	0	0	0	1	2.2
Mesentery with ascites	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2.2
Eye	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2.2
Jaw	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2.2
Pelvis	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2.2

Mice were sacrificed after 30 days of inoculation

Fig. 3 Growth Difference of Ehrlich Ascites Carcinoma Transplanted into Various Organs of Mice



Mice were sacrificed after 12 days of inoculation.

142. 腹水腫瘍(吉田肉腫, 武田肉腫)に及ぼす各種薬剤, 免疫血清
の影響の差異について

本山朝光, 戸沢 正, 橋本利弘, 捧 五月

**On the Differences of Influence of Some Chemicals and Immune Sera
upon Ascites Tumors (Yoshida and Takeda Sarcomas).**

**TOMOMITSU MOTOYAMA, TADASHI TOZAWA, TOSHIHIRO
HASHIMOTO, SATSUKI SASAGE.**

(The 1st Pathological Department, Hokkaido University)

It has been observed previously that some chemicals and immune sera have both injurious and therapeutical influences upon Yoshida sarcoma. In this paper, the similar experiments were carried out with Takeda sarcoma, a new ascites tumor developed from the same strain of rat from which Yoshida sarcoma originated, and two tumors were compared in their differences of resistance and in degenerative forms under the influence of chemicals and immune sera.

Rats of Yamashita strain and its hybrid rats from which the both tumors originated were transplanted intraperitoneally with Yoshida or Takeda sarcoma and were used for treatment 48 hours after transplantation of tumor cells, the time at which the proliferation of the cells is observed almost in a pure state.

1. Nitromin. When Nitromin (0.5-2.0 mg daily) was applied to the animals bearing Yoshida sarcoma, sarcoma cells were injured in form of vacuolar degeneration, swelling of cells and necrosis, having an increased amount of glycogen and fat granules in cells. And the tumor cells disappeared from abdominal cavity within 8 days after treatment. Many cases were treated successfully with Nitromin.

On the contrary Takeda sarcoma resists strongly against Nitromin when the same dosage of Nitromin to injure Yoshida sarcoma was applied, and animals bearing Takeda sarcoma died of tumor, or of intoxication in all cases, in spite of the careful treatment with Nitromin.

2. Colchicine. When Colchicine (0.05 mg) was injected daily intraperitoneally in rats bearing Yoshida sarcoma, the tumor cells changed to irregular form, showed cytolysis, and many mitosis in metaphase (4 times more in comparison with mitotic cells without colchicine) were seen. However, the complete healing could be hardly observed even if the treatments were carefully repeated. Takeda sarcoma showed also the same degeneration by treatment of Colchicine, though the degeneration of cells was in less grade and the mitosis in metaphase in larger number (15-20 times more in comparison with the cases without colchicine) compared with that of Yoshida sarcoma. In these cases also the complete healing of tumor could scarcely be observed. When Nitromin and Colchicine were applied simultaneously to tumor bearing rats, the degeneration of tumor cells increased and

Yoshida sarcoma disappeared to heal completely from abdominal cavity, while the animals with Takeda sarcoma died of tumor in all cases with recidivation or of intoxication.

3. Urethan. Urethan (20-50 mg daily) injured Yoshida sarcoma in a certain grade in vivo, but it could hardly affect the proliferation of Takeda sarcoma.

4. Anti-tumor sera. The antisera obtained from rabbit immunized against Yoshida sarcoma, injured cytotoxically Yoshida sarcoma and Takeda sarcoma violently in vitro and in vivo, but rats died of intoxication. The antisera of rabbit against Takeda sarcoma showed the same injurious action. However, when the antisera obtained from rabbit 50 days after immunization were applied in a large amount to animals bearing ascites tumor, they injured only the tumor cells used for immunization, but not the other tumor and the rat.

5. Anti-tumor sera absorbed with normal rat tissues. Anti-tumor sera of rabbits obtained 30 days after immunization were removed of its cytotoxin to rat, by means of absorption with normal tissues of Yamashita rats (antigen having been adsorbed on $Al(OH)_3$ gel or Kaolin). The antisera thus treated showed neither agglutination reaction upon test with both tumor cells nor injurious effect on the animal. However, they injured in vivo only the tumor cells which were used for immunization, while the other tumor, not used for immunization, proliferated actively until the rats died of tumor, even if the large doses were applied.

6. Neutralization test. Above described absorbed sera were mixed with tumor cells for 5 minutes in vitro, and were inoculated in abdominal cavity of rats. In case of anti Yoshida sera mixed with Yoshida sarcoma there were no takes of transplantation, while that with Takeda sarcoma resulted in positive takes and animals died of tumor. The absorbed anti-Takeda sera mixed with Takeda sarcoma proved also negative takes, while that with Yoshida sarcoma proliferated and killed the animal.

Summary: From the fact described above it should be considered that there are marked differences between Yoshida sarcoma and Takeda sarcoma not only in the resistance against some chemicals, but also in the antigenic properties, each producing an antibody special to itself.

(文部省科学研究費による)

143. 新たに分離, 固定された仙台系 Virus H. S. T (Hamazaki)

について 浜崎幸雄, 大西則之, 大村義夫 (岡山大学病理学教室)

Newly isolated Virus-H. S. T (HAMAZAKI) from the Yoshida-tumor of Sendai Strain

YUKIO HAMAZAKI, NORIYUKI ONISI, YOSIO OMURA

一昨年発表した浜崎, 佐藤の方法によれば, 吉田腫瘍腹水より Virus を分離することは, 毎常簡単に成功するけれども, 一般に病毒性が弱く, 長期に亘って累代を行うことは左程容易

でない。当教室において Virus H. S. T の分離実験はすでに 10 回を越えているが、今日まで継代しているのは大阪系 (阪大第二病理よりの分株腹水から、現在継代 97 代)、東京系 (東京警察病院よりの株から、現在 86 代) の 2 系列のみである。今回吉田腫瘍の正統と考えられる東北大吉田教室から直接分株された腹水について、定式に従って Virus の分離を行い、幸いこれを廿日鼠に固定し得て現在継代 30 代を越えそれで前記 2 系同様、組織学的、免疫血清学的の検索を行い、その成績について報告する。

実験方法としては、前回同様腫瘍腹水を廿日鼠脳内に接種し、臨床症状のアクメに殺して脳材料を次代に継代、5 代目に至ってザイツ濾過器で処理、次代に継種した。

臨床症状は前 2 回の分離時とほぼ同様であって、立毛、聳尾、啼鳴、走駆等の刺激症状を示すものと、蹲居、瞑目、振顫等不安状を示すものに別れたが、これは後記脳病変の存在部の相異に帰することができる。大略 2, 3 日で発症、1 週前後でアクメに達し、10 日位で正常に復するものが多いが、中には無症状のものも存し、症状と脳病変の程度とは必ずしも平行しない。

組織学的には脳、肺、肝に加うるに、脾、腎等の主要実質臓器を精検したが、分離第一代では例によって蜘蛛膜下、脳室壁、実質内管周に夥しい腫瘍細胞浸潤が存したが、第 2 代では、ほとんど腫瘍細胞の存在を確認することはできなかった。脳病変で最も特徴的なのは全経過を通じて側脳室、ことに前角部壁における脳室上皮細胞及び纖維グリアの異型増殖で、各世代に亘ってみられ、加うるに脳底部脳膜免、実質内グリア増殖、管周半球様細胞浸潤等が、かなりの高率に存した。すなわち、組織病変の出現より律すれば、本株ヴァクラスは累代長期に亘って向神経性を保有する。肺においては、多少の滲出性性格を有する胞隔炎と、気管支周囲の間葉性細胞集簇の形成は初期に比較的著明で、20 代以降はほとんど陰性化している。肝においては星細胞の増殖、配列乱調化が現れ、次いでこれが放射状に集合して半球反応を加味して集簇の基本型を形成し、さらにこれが成長して大なる結節形成に至る機序を示す種々の段階のサンプルを得た。門脈、胆管周囲の鞘状結節形成の態度は前系とほとんど変わらない。脾病変として脾材周囲の淋巴球様細胞、間葉性細胞の増殖は、当初のものにみられたが、後には濾胞の肥大が著明で、Fibrin 析出、淋巴球増多を主とする滲出性免と、赤髓内網内系細胞、半球様細胞の増殖を伴う増生性炎の混在する型のふえたことは注目すべきである。腎の増殖性炎も比較的高率、かつ特徴的で、糸球体頸部における間葉性細胞、半球様細胞の小塊状増殖、皮質内間質の結節状、髓質内間質の彌蔓性の外膜細胞系の増殖像を主とするが、ことに後者の変化は前記二系の継代例に比して特徴的であった。他臓器に関しては検索全例に著変を認めない。

継代中 2, 3 回に亘って病毒性の減弱をみたが、2, 3 の増強法を講ずることによって、現在なお相当度の力価を保有し得ている。凍結融解操作は前後 3 回行ったが、確かに増強効果が認められ、他系での報告にある如く、pH の弱酸性化もまたかなり有効なようである。材料調整のメヂウムは生理食塩水、Bouillon、非働化血清加 Bouillon と比較してみたが、いずれも著

明な相異は認められない。

稀釈試験の結果、 10^{-7} が endpoint と認められ、各稀釈度と組織表現の強さは必ずしも一致しない。他系 Virus との交叉的中和試験の結果、大阪系 Virus H. S. T.、正常雑系白鼠病毒との間にはある程度の類属性が認められ、流行性日本脳炎病毒中山株との交叉の結果は、歴然たる相異を示した。(文部省科学研究費による)

144. 雑婚白鼠からのビールス HST 類似病毒の検出について (続報)

有木 庸, 佐藤 博, 村瀬英吉, 青山昭美, 守屋泰三 (岡山大学病理学教室)

On the Demonstration of Virus HST-like Agents from Hybrid Rats
(Continued Report). ISAO ARIKI, HIROSHI SATO, EIKICHI
MURASE, AKEMI AOYAMA, TAIZO MORIYA

既報の如く雑婚白鼠腹腔の生理的食塩水洗滌液の遠沈上澄をマウス脳内に接種して吉田腫瘍から分離した Virus HST による病変に類似した病変を起す病毒の分離に成功した。本病毒は Seitz 濾過板を通過し、累代接種されるが、その固定ははなはだ困難である。因みにウイスター系白鼠からは類似病毒は分離されない。今回は自然感染を避けるために当教室とは全く隔絶された場所上で上記実験を追加した。

実験： 1) 雑婚白鼠からの分離実験(当病理学教室において) 12 系列(各列白鼠 1 匹使用、但し H 列は 4 匹、I 列は 2 匹を使用)について検索を行ったが、そのうち A, B, C, E の各列は Virus HST 感染の可能性のある環境下に置かれ、その実験的価値を失った。D 列は初代より病変は強く現れたが 4 代までしか継種されなかった(疑陽性)。F 列は 2 代まで軽度の病変が現れたが 3 代以後消失した(一)。G 列は初めより病変をみなかった(一)。H 列は 4 代まで病変が現れその後やや減弱したが 10 代よりまた強くなり、病変を伴いつつ 33 代まで植継がれた(+)。I 列ははじめ病変は余り強くなかったが後次第に強くなり 34 代まで植継がれた(+)。J, K, L 列は共に病変は軽微であった(一)。

2) 雑婚白鼠からの分離実験(広島少年院医務課において) 実験 1) とは全く別に隔絶された場所で 5 系列の白鼠(各列 1 匹宛使用)について検索された。A 列では 4 代にやや疑わしい病変がでたが他の各代には全く変化をみなかった(一)。B, C, D, E 各列は共に数代植継いだが病変は全く表われなかった。

3) アゾ色素投与白鼠からの分離実験(当病理学教室において) アゾ色素を投与した雑婚白鼠 3 系列(各列 1 匹宛使用)について雑婚白鼠病毒の場合と同様の方法でもって病毒の証明を行った。A 列は DAB 6 カ月間投与の白鼠から分離されたもので初代から強い病変がみられ 9 代まで持続したが 10 代で減弱した(+)。B 列は OAT 6 カ月間投与の白鼠から分離され初

代から Virus HST の病変に近い肉芽性炎症を現し、11代まで持続した(+)。C列は OAT 6.5 カ月間投与の白鼠から分離され初代から著明な病変がみられた(+)。

4) アゾ色素投与白鼠からの分離実験 (広島三菱病院において) 本実験は Virus HST, 正常雑種白鼠病毒及びアゾ色素投与白鼠病毒の侵襲のおそれのない遠隔の地で行われた。アゾ色素は全て DAB を使用し、DAB 投与前及び投与後半カ月から次々に分離し、アゾ色素投与による本病毒の消長を検査した。A 列は DAB 投与前に病毒分離を試みたが病変をみなかった(-)。B 列は半月間投与例で、3代より特有の病変を表わしこのような病変は12代まで植継がれた(+)。C 列は A 列に使用した病毒陰性の白鼠であるが DAB を1カ月間投与後は、初代からすでに著明な病変が認められた。D 列は1カ月間投与例で、初代より病変が現れ7代に至るもなお減弱しない(+)。E 列は1カ月間投与例で、初代から病変が表われ7代までに次第に増強して行った(+)。F 列は1.5カ月間投与例で、病変は3代から強く表われ4代で特に強い病変が認められた(+)。G 列は1.5カ月間投与例で、初代から病変が表われ4代以後著しく増強した(+)。H 列は2カ月間投与例で、初代から7代まで強い病変が現れた(+)。I 列は2カ月間投与例で、初代から3代まで強い病変がみられた(+)。J 列は3カ月間投与例で、初代から病変が現れ6代まで持続した(+)。K 列は4カ月間投与例で、初代から強い病変を現した(+)。

5) 雑種白鼠からの Virus HST 類似病毒と Virus HST の交叉免疫実験 実験 1) で分離した正常雑種白鼠病毒 H 列, I 列及び Virus HST で免疫した家兎の血清中にそれぞれ特異的な中和抗体の存在するのを認め、それらの間にはそれぞれ強弱の差はあるが交叉免疫は成立した。

総括: 正常の雑種白鼠腹腔からの Virus HST 類似病毒の検出は当病理学教室においては8例中3例に陽性であったが、広島県においては5例共陰性に終った。しかるに雑種白鼠にアゾ色素を投与すると本病毒は著しく濃厚となり、広島県においても DAB 投与半月間で強く陽性に検出され、2カ月を経たものでは100%に強く病毒が得られる。その病変は Virus HST に酷似し正常白鼠病毒より強く起り、固定もやや容易となる。おそらくは正常雑種白鼠の腹腔内に潜在性にある本病毒がアゾ色素投与により賦活されて濃厚な病毒となるものと考えられ、これにより吉田腫瘍発生の契期が与えられる可能性がある。

(文部省科学研究費による)

VI. 化学療法・治療 Chemotherapy, Therapy

145. 放射性磷酸クロームの臨床的応用

山下久雄, 鈴木 勝 (国立東京第二病院)

Clinical Use of Radioactive Chromium Phosphate HISAO YAMASHITA, MASARU SUZUKI

アイソトープの膠状液を用いて悪性腫瘍を治療する方法が、最近盛んになりつつあるが、目下わが国で使用し得るのは $\text{CrP}^{32}\text{O}_4$ が最も効果的で、安定性であると同時に生体に対して無反応性である。しかも動物実験で、二十日鼠の滝沢糖肉腫、ヒノン癌、エッリッヒ腫瘍などの移植腫瘍に応用して著明な治療的效果を認めた。

そこで、臨床上、人体に直接使用し、各種の転移癌の治療を試みた。 $\text{CrP}^{32}\text{O}_4$ を相当量注射しても、その局所に対してはもちろん全身的にも何等の副作用なく、しかも治療上に非常に有効に作用した。

腫瘍は次第に縮小して、ついには消失するに至るが、今回は注射後しかるべき時期に腫瘍を摘出して、病理組織学的に検索した。大体注射後 20 日目位までは癌細胞がなお残存しているが、 $\text{CrP}^{32}\text{O}_4$ の近くのものでは退化変性に陥り、その効果が明らかに証明される。 $\text{CrP}^{32}\text{O}_4$ は余り周囲へ散逸せず、次第に集合する傾向があり、肉眼的にも腫瘍内へむしろ浸みこむように思われる。

有効量として、組織 1g 当り P^{32} 10~15 μc を投与したが、レントゲン当量に換算すると 8000~12000 rep に相当し、1~2 カ月でかなり大きな腫瘍も完全に消失するのを認めた。単純癌、扁平上皮癌は反応し易いが、やや多量に用うれば腺癌、円柱上皮癌などにも有効に作用せしめ得る。

$\text{CrP}^{32}\text{O}_4$ は臨床上実用に供し得るものと考えてる。

146. 吉田肉腫に及ぼす放射線の影響 (位相差顕微鏡による

吉田肉腫の生態観察)

今木重雄 (京都府立医科大学病理学教室)

On the Influences of Irradiation upon the Yoshida-Sarcoma (Phase Microscopic Observation on the Living Yoshida-Sarcoma) SHIGEO IMAGI

吉田肉腫細胞に対する放射線の影響について特に X 線、 γ 線、 β 線による形態学的変化を位相差顕微鏡による生態観察及び塗抹固定染色標本により観察した。X 線は全身照射とし、 γ 線

は放射性同位元素 CO^{60} 及び I^{131} を、 β 線は P^{32} をそれぞれ腹腔内投与とした。吉田肉腫はすべて移植後第4日または5日目を使用し、X線の線量は二次電圧 150 KV、二次電流 3 mA、濾過板 Cu 0.5 mm, Al 0.5 mm、皮膚焦点距離 23 cm とし 50 r, 100 r, 200 r, 400 r をそれぞれ一回照射し、 CO^{60} は 50 μC , 100 μC , 150 μC , I^{131} は 100 μC , 200 μC , 500 μC , P^{32} は 50 μC , 100 μC , 200 μC をそれぞれ腹腔内注射しその後経時的に腹水を採取して、ロック氏液にて稀釈封入、37°~38°C の恒温装置下位相差顕微鏡による比較的生理的条件のもとで生態観察を行った。

1) X線一時照射 50 r の場合は2時間後に特に不整型細胞の増加があり、これらは円型または類円型細胞へ復旧する運動が著明である。静止核細胞及び分裂細胞には著変はないが、一部の静止核細胞の顆粒はかえって増加がみられた。6時間後には分裂細胞が一時的にやや減少したが、好中球の増加が認められた。崩壊せる細胞はほとんどなく、一部に空胞形成が認められた。24時間後には滲出細胞増加するが、腫瘍細胞に著変はなく、分裂細胞も増加してくる。100 r 一時照射の場合は特に24時間までに腫瘍細胞の崩壊像がみられ、細胞質の膨化、顆粒の散乱消失、静止核の崩壊、空胞形成も一部にみられた。顆粒は消失せるものまた一方には増加せるものも多数にみられた。分裂細胞の染色体は散乱あるいは凝集して変性に入り崩壊に至るものもみられた。200 r 及び 400 r をそれぞれ一時照射すると、腫瘍細胞の崩壊、分裂細胞の減少は著明である。24時間には細胞質の膨化、崩壊、静止核崩壊、空胞形成、分裂細胞の減少は特に著明である。崩壊せるもの以外の静止核細胞はほとんど不整型化を呈し、円型または類円型への復旧運動は著明である。分裂細胞の染色体は分裂中期までのものはほとんど凝集し、分裂の逆行も認められず崩壊に至るものが多い。しかしこれらの内にも健全なる腫瘍細胞主として小型細胞の存在が認められる。滲出細胞の出現は著明でない。

2) CO^{60} 50 μC を腹腔内投与した場合は6~8時間に腫瘍細胞の崩壊、膨化、空胞形成、分裂細胞の減少、染色体の散乱凝集などがみられ、24時間後に著明となるが、静止核の崩壊は認められず、分裂遂行及び逆行もみられた。原形質顆粒は消失するものが多い。48時間後まで分裂細胞は減少を継続している。空胞形成等の変性は著明で次第に顆粒の増加がみられ、72時間後には分裂細胞が増加する。100 μC 以上投与の場合はその影響特に大で、3時間後にはすでに静止核の滴状崩壊がみられ、細胞の膨化、崩壊、顆粒消失、静止核濃縮があり、分裂細胞も染色体の散乱凝集が著明で変性崩壊に至るものが多い。7~12時間の間は以上の所見が特に強くみられ、分裂細胞もほとんどみられない。不整型細胞は非常に増加し円型または類円型への復旧運動は著明である。分裂細胞の減少は非常に長時間続き、72時間後にもなおほとんどみられず、96時間後においてもわずかに認めるのみで、その間の分裂経過時間は延長し、染色体の散乱凝集するものが多い。24時間に滲出細胞の増加がみられるが、健全なる腫瘍細胞が残存して、次第に分裂細胞の増加が認められた。

3) I^{131} 100 μ c の腹腔内投与では特に強い影響はみられないが、200 μ c, 500 μ c では大体 CO^{60} の場合と同様で、投与後 2~3 時間にして崩壊せる腫瘍細胞が増加し、膨化、静止核濃縮及び崩壊、顆粒の消失、空胞形成等みられ、分裂細胞の減少は著明であって、分裂細胞はほとんどみられない。染色体の散乱凝集が強いが、分裂経過時間の延長も認められた。次第に腫瘍細胞の減少があらわれ、不整型細胞の非常なる増加がある。24 時間まで分裂細胞ほとんどみられない。一般に CO^{60} に比して影響やや弱く常態への復旧が早い。

4) P^{32} 50 μ c を腹腔内投与した場合は 6~10 時間で分裂細胞の一時的な減少がみられるが次第に増加し、空胞形成、顆粒の消失あるいは増加等の外著変はない。しかし 100 μ c, 200 μ c の場合は 6~10 時間で分裂細胞の減少が始まる。その間に分裂逆行するものが多く認められ、また分裂経過時間の延長がみられた。崩壊せる細胞、空胞形成、少数の静止核崩壊、顆粒の増加等があらわれ、48 時間後に常態に復旧する傾向を示す。

以上の事項から X 線及び r 線による変化は大体同様と考えられ、腫瘍細胞への破壊力、分裂抑制も強い。しかしこれに比して β 線の作用は弱い。X 線 200 r 以上の一時全身照射では腫瘍細胞の影響は 24 時間前後に最高となり、次第に常態に復旧する。 CO^{60} , I^{131} , P^{32} 等の腹腔内投与では投与後 5~10 時間で腫瘍細胞への強い影響がみられ、そのまま長時間破壊作用がみられ、速かなる常態復帰が認められなかった。しかし I^{131} は CO^{60} に比して常態復帰がはやいことは、ヨードの吸収及び排泄の急速なるためと考えられる。

147. 岡大婦人科における子宮頸癌治療成績

八木日出雄, 橋本 清

Ten Year Cure Rate of Treatment of Carcinoma of the Cervix Uteri
in the Gynecological Department of Okayama University
Medical School.

HIDEO YAGI, KIYOSHI HASHIMOTO

(Gyn. Dept. of the Okayama University Hospital)

This paper is the first attempt in Japan to evaluate a remote condition of patient of carcinoma of the cervix uteri after treatment. The treatment applied was divided into 2 groups; the one was the radiation therapy with X-ray, radium and intravaginal X-ray cone, and the other was the operative procedure followed by postoperative radiation. The operative group was again divided into 2 methods; (1) Abdominal extensive hysterectomy with bilateral dissection of all pelvic lymph nodes (the OKABAYASHI OPERATION), and (2) abdominal simple hysterectomy without parametric connective tissues and lymph nodes. (As to the details of techniques, see Yagi's paper in the Surg., Gyn. and Obst., Nov. 1952, Vol. 95, p. 552-556). Ten year cure was elucidated in 954 cases which had been treated during the period of 1934-1942 and consisted of 668 of radiation and 286 of opera-

tion. Table I shows the 5 year cure of 954 cases. 422 were cured without recurrence; the rate being 44.2%. Table II shows the 10 year cure of these 422 cases.

Table I
Absolute Cure Rate (5 Year Cure)

Stage	No. of cases	Survival	%
I	96	68	70.8
II	377	214	56.8
III	352	123	34.9
IV	129	17	13.2
Total	954	422	44.2

Table II
10 Year Survival of Table I

Stage	No. of cases	Survival	%	% to the orig. No.
I	68	52	76.4	52.1
II	214	168	78.5	44.6
III	123	90	73.2	34.9
IV	17	14	82.3	11.8
Total	422	324	76.8	34.0

This result is then divided into groups according to treatments.

1) Radiation Therapy. (Tables III and IV)

668 cases were treated radiologically and 238 were cured after 5 years.

The relative cure rate was 35.6% 170 of these 238 cases survived after 10 years and the rate became 25.4%.

Table III
Relative Cure Rate of Total Radiation Cases (5 Year Cure)

Stage	No. of cases	Survival	%
I	41	25	60.5
II	188	92	48.9
III	310	104	33.5
IV	129	17	13.2
Total	668	238	35.6

Table IV
10 Year Survival of Table III

Stage	No. of cases	Survival	%	% to the orig. No.
I	25	19	76.0	46.4
II	92	65	70.6	34.6
III	104	72	69.2	23.2
IV	17	14	82.3	10.8
Total	238	170	71.4	25.4

2) Operative Therapy.

The OKABAYASHI cases were 252, of which 166 (65.9%) were cured, and after 10 years 140 (55.6%) were healthy. (Tables V and VI)

Table V
Relative Cure Rate with the OKABAYASHI Operation and postoperative Radiation

Stage	No. of cases	Survival	%
I	28	26	92.9
II	183	121	66.1
III	41	19	46.3
Total	252	166	65.9

Table VI
10 Year Survival of Table V.

Stage	No. of cases	Survival	%	% to the orig. No.
I	26	20	77.0	71.4
II	121	102	84.3	55.7
III	19	18	94.8	44.9
Total	166	140	84.3	55.6

34 cases were operated by the abdominal simple (not extensive) hysterectomy. 18 (52.9%) were cured after 5 years and 14 (41.2%) after 10 years. (Tables VII and VIII)

Table VII
Relative Cure Rate with Abdominal
Simple Hysterectomy and Postopera-
tive Radiation

Stage	No. of cases	Survival	%
I	27	17	63.0
II	6	1	16.6
III	1	0	—
Total	34	18	52.9

Table VIII
10 Year Survival of Table VII

Stage	No. of cases	Survival	%	% to the orig. No.
I	17	13	76.5	48.2
II	1	1	100.0	16.6
Total	18	14	77.7	41.2

In surveying these figures, the authors came to the conclusions :

(1) Among the absolutely cured cases (422), only 31 (7.3%) died of cancer during the consecutive years up to ten.

(2) The abdominal extensive hysterectomy, the OKABAYASHI operation, obtained 92.9% of 5 year cure and 71.4% of 10 year cure in stage I and 66.1% of 5 year cure and 55.7% of 10 year cure in stage II, which were better statistically than in the radiation therapy.

(3) The simple hysterectomy was never more effective even in stage I than the radiation therapy. It should be abandoned in favor of the OKABAYASHI.

(4) The radiation therapy had the mean value as described in the International Annual Report.

附 議

岡本道雄： 私は専門外でありますので岡林式手術の詳細は存じないのでありますが、今から数年前加藤家兎肉腫から出るリンパ液を健兎に注射して肉腫の移植し、またそのリンパを体外に培養して肉腫細胞の旺盛な発育を見ているので、腫瘍組織由来のリンパ液の腫瘍転移形成に対して演ずる役割と言うものを重視しているのでありますが、この岡林手術の中にかく腫瘍組織由来のリンパ液を散布しないというPrincip, 例えば腹部を開けば全く腫瘍には触れぬ前に腫瘍よりのリンパ流を末梢で止めるというような処置が含まれているか、ということ。

御返答はリンパ節に関するものでありましたが、私の申していますのはリンパ節ではなくリンパ節より末梢部のリンパ液の問題でありまして、転移を認め得るリンパ節はもちろん認め得ないものでも、腫瘍組織由来のリンパ管と一系をなしているリンパ節輸出リンパ管内リンパ液の漏出ということに注意が向けられているかということであります。リンパ節を摘出する時に、その輸出管より漏出散乱する虞のあるリンパ液に対する顧慮であります。

八木日出雄： 岡林式広汎手術の際は骨盤内のリンパ腺は大小の如何にかかわらずまたとえ初期癌のものでもことごとく剔出します。このときリンパ腺だけでなくリンパ管も包囲脂肪組織も一連として全部とり出すのであります。このとき格別リンパの流れを止める工夫などしません。手術が短い時間でありまして、一挙にとり出す次第です。

148. 胸部上中部食道癌手術の遠隔成績とその病理組織学的検討

中村 武, 大塚 淳 (千葉大中山外科)

Follow-up Study of Esophagectomy for the Treatment of Upper and Mid Thoracic Esophageal Carcinoma, with Special Reference to Histopathological Investigation of the Removed Specimens.

TAKESHI NAKAMURA, ATSUSHI OTSUKA

中山外科においては最も高度な手術療法である食道外科の研究に精進しているが、その根治手術症例は本年2月までに382例に達している。その中胸部上中部食道癌根治手術は昭和23年より昭和28年2月までの5カ年間に90例に達し、手術死亡率は13.3%であり、また遠隔成績は現在なお生存せるもの最長4年9カ月に及んでいる。この生存率はSweet氏の昨年1月発表せるものとほとんど同じ成績を示し、また手術死亡率は同氏の24.3%に比し遙かに低率である。この事実の示す如く、教室の手術術式の改良、工夫、進歩に伴いこの困難な根治手術も本邦において漸次普及施行せられる段階に到達したので、次に遠隔成績の検討が問題になると思う。ここに教室5カ年の遠隔成績を病理組織学的立場より検討し、いささか興味ある所見を得たので御報告する。

胸部上中部食道癌根治手術に際し、食道上下への癌浸潤転移は食道全別乃至亜全別により、充分健常部より切除剔出されるが、早期癌でない場合には食道外側への浸潤が問題となる。すなわち解剖学的に食道は漿膜を欠くため、癌浸潤は極めて容易に食道外膜を越え、また一方胸部上中部食道には大動脈、肺動静脈、気管に脊椎等重要臓器が近くに存在するため、完全な廓清剔出には不能な限度が生ずる。

まずこの根治手術の最も障碍となる食道外側への浸潤につき剔出標本の検索を行い、食道外膜を貫通せぬものと貫通せるものとの生存率を術後1年以上経過せるもの39例につき比較検討したところ明らかな相違を示し、また2年以上の生存例は浸潤が外膜を貫通せぬもののみであった。この意味においては早期食道癌は癌浸潤が未だ食道外膜を貫通しないものをいうべきであるが、かかる症例は82例中11例13%に過ぎない。

ここで、この食道外膜への浸潤に関連して、臨床的に興味ある所見を述べる。

癌腫の中、翻花菜状のものは組織学的に髓様癌であり、硬化塊状型のものは硬性癌であって、外膜への癌浸潤は前者は13例中4例28%に過ぎず、後者は19例中17例90%に及び、両者の中術後1年以上を経過せるもの23例の生存率を比較すると明らかな相違を示し、前者の方がよい成績を示し、しかも術前X-線像において前者は鋸齒状、後者はロート状の陰影欠損を認め、判然と区別できることは術前手術適応、予後の決定に興味あることと思われる。

次に所属淋巴腺廓清の問題について述べる。剔出標本中、淋巴腺転移の認められないものは82例中11例13%に過ぎず、転移のあるものは71例87%に及び、その中腹腔動脈淋巴腺に

まであるものは 54 例 76% あり、この淋巴腺転移よりみても早期癌が少ないのである。

さて術後 1 年以上を経過せるもの 39 例の生存率を剔出標本の淋巴腺転移の有無により観察すると転移のあるものは極めて悪く、3 年以上の生存例はみられない。すなわち胸部上中部食道癌の完全な廓清剔出手術が行われるためには、その解剖学的位置の特殊性に伴い、癌腫が極めて早期でなければならないということを知り得たのである。

最後に癌腫の組織学的所見についてであるが、82 例中 81 例が扁平上皮癌であり、1 例が円柱上皮癌であるので Broders の扁平上皮癌悪性度分類と生存率を術後 1 年以上経過せるもの 39 例につき比較したところ、2 度、3 度、4 度のものにおいては大きく 1 度のものは症例数が少ないためかやはりよい結果を示した。次に癌細胞ならびに核の大小及び不同性、多態性、過染性、Mitose、間質反応等につき詳細な検索を行ったのであるが遠隔成績に直接の関連性はみられなかった。すなわち早期癌の未だ少ない胸部上中部食道癌の遠隔成績には癌腫本来の悪性度は関連し得ないのではないかと考えられる。

結論：(1) 食道全剔乃至亜全剔根治手術後 2 年以上の生存例は癌浸潤が未だ食道外膜を貫通しないものであり、一方淋巴腺転移のあるもの及び癌浸潤が食道外膜を貫通したものは悪い生存率を示したのである。

(2) 以上からみても早期手術のものが遠隔成績がよいのであって、術前 X-線像で鋸歯状の陰影欠損を示し、肉眼的には薔花菜状、組織学的には髓様癌であるものが比較的良好な生存率を示している。

(3) 癌腫根治手術の一般原則である早期発見、早期手術が特に胸部上中部食道癌の場合、強調されねばならぬということを遠隔成績 5 カ年の段階において再確認し御協力を御願いし御報告申し上げた次第である。

附 議

今井 環：喉頭癌などで、癌窩質発育の簇出型がひどいときには、初期剔出例でも術後長期生存し得ない。この見方は Broders 法の不備をも補う。食道癌については、目下材料を集めているが、該材料の豊富な臨床方面の追試を頂けば幸である。

149. 男子乳癌に対する睪丸剔出術の効果

増田強三、武田 進、景山直樹、伊勢田幸彦、西部仰二 (京都大学青柳外科学教室)

Effect of Orchiectomy on Carcinoma of the Male Breast.

KYOZO MASUDA, SUSUMU TAKEDA, NAOKI KAGEYAMA,

YUKIHIKO ISEDA, GYOJI NISHIBE

乳腺が脳下垂体ホルモン及び性ホルモンの支配下にあることは周知の事実であって、女性乳癌の治療に、Androgen あるいは Estrogen 等を用いてある程度効果のあることはすでに多数の報告がある。

ところが男性乳癌においては、臨床上の経過は女性のそれとほぼ同様であるが、性ホルモンに対する態度は女子乳癌とやや異なっているのである。例えば Androgen や Estrogen 療法が男性乳癌に対しては成功していない。しかし睾丸剔除を行うと効果があるのである。

われわれは2例の男性乳癌で、肋膜転移、胸骨及び肋骨転移等を来した患者に、睾丸剔除術を行って、劇的な効果を認めたので、この患者の経過ならびに睾丸剔除術の男性乳癌に及ぼす作用機転について若干考察を加えたいと思う。

第1例は、43歳の男子、会社員（昭和24年11月入院）。主訴は乳房部の無痛性腫瘍、及び右乳嚢出血。約1年半前に拇指頭大の腫瘍に気づいた。この患者の剔除標本の組織所見は円柱上皮癌であった。

退院後レ線照射療法をつづけていたが、血胸を起して術後10カ月目に呼吸困難を来して再入院してきた。この時にはもとの手術痕跡部及び右上肺に浮腫を来していた。胸部レ線写真像は、右胸部に強い陰翳がある。穿刺すると血液約300cc排出した。この穿刺液を顕微鏡検査して明らかな癌細胞数個を認めた。保存的療法を約3週間続けたが全く効果がないのでついに睾丸剔除術を施行した。すると胸腔穿刺液量は著しく減少し、肺活量は次第に増加した。そして術後2カ月目には全く胸腔に滲出液を認めなくなったのである。右上肺の浮腫も消褪した。睾丸剔除術後2年1カ月間元気であったが、再び血胸を来し昭和27年12月ついに死亡した。

第2例、51歳、男子、鉄工員（昭和27年6月入院）。主訴、左胸部無痛性腫瘍。昭和25年10月左乳癌の根治手術をうけたが、この時の組織像は腺癌であった。その後1年9カ月目に再発を来して入院して来た。左胸骨縁及び第3肋骨の肋軟骨境界部にそれぞれ雞卵大及び拇指頭大の腫瘍を認める。この患者に睾丸剔除術を行って2週間目には著明に該腫瘍は縮小した。術前あった左胸部の神経痛様疼痛も全く消退した。術後約10カ月目の今日全く腫瘍は消褪して元気に暮している。

男性乳癌及びその転移に対して、手術困難な場合に、睾丸剔除術を行って効果があったという事は、すでに Farrow あるいは Treves 等が報告しているが、その作用機転に関してはまだ憶測の域を脱していない。

第1例において睾丸剔除術後、胸部及び右上肺の浮腫が著明に消褪し、術後2~3週から尿量も増加してきたので、あるいは睾丸剔除が利尿的に作用するのではないかと考えられるので、家兎を用いてこの点を検討したが、著明な差を認めなかった。睾丸剔除が腎臓機能に及ぼす影響については、すでに伊藤（大正12年）も尿量及び色素排泄作用に何等変化を及ぼさないことを指摘している。この患者の浮腫の消褪は、恐らく、睾丸を剔除したことによって、脳下垂体副腎系ホルモンに変化を来し、毛細血管あるいは細胞透過性が高まったことによるものではないかと考えられる。

また睾丸剔除によって Androgen がどれだけ低下するかを、第2例について尿中 17 KS

排泄値の消長を測定すると、術前は正常範囲で平均 8.39 mg/24 h であったが、術後平均 4.78 mg/24 h に低下した。すなわち尿中 17KS 中睾丸に由来するものは約 1/3 であるという従来の説にほぼ一致する。

今日までの動物実験の報告をみると、**Estrogen** を注射した場合に乳癌の発生を促し、**Androgen** を注射しても乳癌の発生は認められず、むしろ乳癌の自然発生を低下させるという成績が **Nathanson** 等によって報告されている。男子乳癌の際に睾丸剔除を行ったならば、むしろ **Androgen** が減少するのであるから症状の増悪を来するのが当然だと考えられるのであるが、実際には劇的な効果があったのである。睾丸剔除を行うと一時 **Androgen** が低下するが再び以前よりもむしろ多くなって、かつ **Estrogen** が低下するという報告がある。しかしわれわれの例では **Androgen** は下ったままで、少なくとも腫瘍が消褪するまでは上昇していなかった。**Estrogen** は測定しなかったので不明であるが、あるいはこの **Estrogen** 値が低下したために乳癌の増殖が抑制されたのではないかと考えられる。

とも角、男性乳癌で再発を来し、レ線照射も効果のない時に、睾丸剔除術を行うことは確かに試むべき方法であると考ええる。

150. 吉田肉腫を用いた悪性腫瘍の化学療法に関する実験的研究(IV)

石館守三, 櫻井欽夫; 吉田富三, 佐藤春郎, 佐藤 博, 松井英一, 今村 博

(薬理研究会研究所; 東北大学医学部病理学教室)

Experimental Studies on Chemotherapy of Malignant Growth Employing Yoshida Sarcoma Animals. (IV)

MORIZO ISHIDATE, YOSHIO SAKURAI; TOMIZO YOSHIDA, HARUO SATO, HIROSHI SATOH, EIICHI MATUI, HIROSHI IMAMURA

制癌物質の研究において、動物試験の方法の批判は最も重要な問題である。われわれは今回 **Screening Test** の術式を次のように改善して従来行い来った健康動物による薬物の最大耐量を予め決定する手段を省略することにした。すなわち、1) 約 12 頭の動物の腹腔内に吉田肉腫を移植し 4 日後に純培養の状態に達したことを確かめる。2) 薬物の 6 段階に稀釈せるものの一定量を各 2 頭宛の腫瘍動物の腹腔内に注射する。(この場合 **Nitrogen Mustard** 系化合物では薬量を 100, 50, 10, 5, 1, 0.5 mg/kg の 6 段階に用うれば概ね目的を達し得る。) 3) 注射後 1, 3, 6, 9, 12, 24 時間の腹水を従来の方法¹⁾により観察する。24 時間以後は 1 日 1 回の観察を再発腫瘍細胞が純培養状態に達するまで続行する。4) 有望な薬物については **Dosis** の変更、連続注射等の詳細な実験を行うことは従来と同様である。

この方法による利点は次の如きものである。すなわち、1) 薬量の段階の上部において致

1) *Gann*, Vol. 41, (1950), 93.

死量 (L.D.) を、下部において最少有効量 (M.E.D.) を、さらにその中間において最大耐量 (M.T.D.) の概略を一度に決定できる上その各用量における薬物の腫瘍細胞への影響を連続的に観察することが可能である。2) 薬物の M.T.D. は健康動物に比して腫瘍動物では低いことがある。従って健康動物の M.T.D. またはそれに近い薬量で抑制を行う従来の方法では動物をしばしば中毒死により無駄にすることがあった。3) 一つの薬物の判定に要する動物数及び日時は従来 20~40 頭、2~6 週間を要したが本法によると 12~20 頭、1~2 週間であるために経済的であるのみならず貴重な、あるいは変化し易い薬物の試験には特に有利である。

次に第三報²⁾ に引続いて Nitrogen Mustard 及びその Oxide 類について行った抑制実験の結果は第 1 表に示されている。これらの結果は前報におけると同様に Nitrogen Mustard 類はこれを Oxide に変ずると一般にその毒性を著しく減ずるが、効力への影響は比較的少なく従って化学療法系数は増大することが認められ、治療剤としての Oxide の有望性をみることができた。

Methyl-bis-(β -chloroethyl) amine-N-oxide hydrochloride (MBAO) すなわち Nitromin の作用機序に関して今日までの検討の結果は次の如きものである。すなわち MBAO は第 1 図に示す如く中性の水溶液中で (I) に変ずる。(I) は特有な化合物であって生理的に重要な原子団と容易に反応し結合するのでこの物が Nitromin の効果発現に直接関係あるものと考えるか、あるいは Nitromin が容易に還元を受け得る事実から Nitromin の効力は生体内で還元によって逐次生ずる Methyl-bis-(β -chloroethyl)-amine (MBA) に帰すべきであるかそのいずれかであると考えられる。われわれは (I) の化合物の生化学的検討を行ってきたのであるがその結果 (I) の反応は常に monofunctional であって、例えばカルボキシル基に対しても (IV) の如き monoester を生ずるに止り、第二の作用機すなわち β -chloroethyl-基は決して反応に参与しないことを知った。しかるに今日まで monofunctional の Nitrogen Mustard 類は総て制癌作用を欠くことは通説でありわれわれの従来の研究結果もこれを確認している。われわれはさらに P. Alexander³⁾ の知見に従って中性溶液中に Nitromin を Polymeta-crylic acid と反応せしめ、その溶液の粘度低下を測定することによりこのような非還元的环境下においては Nitromin は全く monofunctional として作用することを明らかにした⁴⁾。従って今日のところ Nitromin は生体内の摂取せられた場所の酸化還元的環境に従って逐次還元され MBA (II) を生じて制癌作用を現わすものと考えの方が妥当である。この還元は中性溶液の中で常温で極めて緩和な試薬例えば Cysteine の如きでも速かに起り得ることを明らかにした。Nitromin から生じた (I) もまた生体内で一層容易に還元を受けて (II) を生ずる。

2) Gann, Vol. 43, (1952), 171.




3) Nature, Vol. 169, (1952), 226, 572.

4) これ等の生化学的実験は薬理研究会研究所の鳥越正宏、丸山幸三によって行われたもので、詳細は別に発表する。

(Ⅱ) は monofunctional であって制癌作用を有しないが毒性も (Ⅰ) に比して遥かに低い。一方第 2 表に示す如く作用基を 2 個以上有する Nitrogen Mustard はこれを Oxide に変じても毒性の低下が著明でないがこの事実は第 2 表下段に示す如くこの Oxide 類が Nitromin と同様の環化と、これに続く還元を受けた場合生体内に生じた最終産物が第 1 図 (Ⅱ) の如き monofunctional なものでないとするとその理由をよく理解することができる。すなわちこの事実もまた Nitromin の如き Oxide が生体内で第 1 図にみる如き反応を経過するとの推定に支持を与えるものと考えられる。なお Nitromin の毒性に関しては第二報⁵⁾においてラットの腹腔内投与で M.T.D. 30 mg/kg と記載したが、その後の詳細な実験⁶⁾において同じく腹腔内注射後 7 日間の観察において M.T.D.; 40 液g/kg, LD₅₀; 80 mg/kg であることを明らかにした。

(文部省試験研究費による)

第 1 表 *)

	化 合 物	LD ₅₀ mg/kg ラット	MED mg/kg	判定
	$\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$ O	80	1	+
1	$\text{C}_2\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$	0.5		+
2	$\text{C}_2\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$ O	30		+
3	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$	0.8		+
4	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$ O	30		+
5	$(\text{CH}_3)_2\text{CHN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$	1		±
6	$(\text{CH}_3)_2\text{CHN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$ O	15		±
7	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$	1		+
8	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$	3		+
9	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$ O	75		+
10	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$	0.8	0.5	+
11	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$ O	20	1	+
12	 -N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	3		+
13	 -N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂ O	75		+
14	 CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	100		±

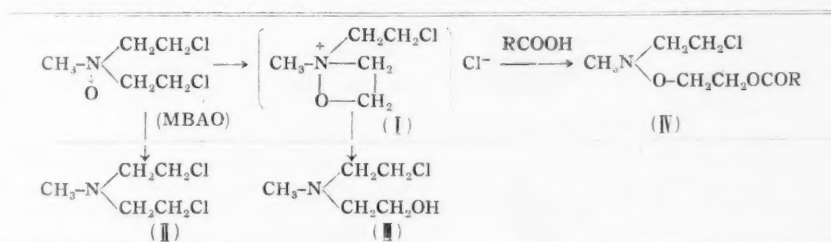
5) Proc. Jap. Acad. Vol. 27 (1951), 493.

6) 詳細は本誌に別に発表した。

*) 判定 (+) は吉田内腫細胞に対する細胞学的変化, すなわち核の不染, 融解及び染色体の変化が見られ, 連続投与によって動物の生命延長が期待し得られるもの。第 1 表の化合物は薬理研究会研究所 愛甲軍雄, 尾張栄彦; 吉富製薬株式会社, 泉道正により合成されたものである。

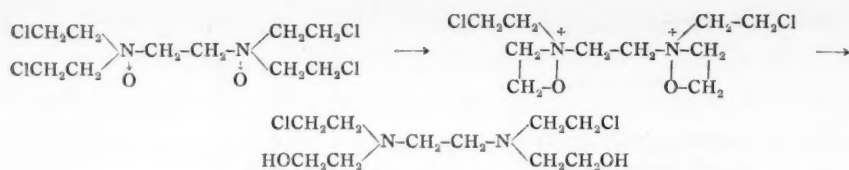
15		35		+
16		500		+
17	$C_2H_5OC_2H_4N(CH_2CH_2Cl)_2$	3		+
18	$C_2H_5OC_2H_4N(CH_2CH_2Cl)_2$	20		+
19		8	1	+
20		150	5	+
21	$HOOC-CH_2N(CH_2CH_2Cl)_2$	15	0.5	+
22	$H_5C_2OOC-CH_2N(CH_2CH_2Cl)_2$	55	5	+
23	$HO_3SCH_2CH_2N(CH_2CH_2Cl)_2$	55	0.5	+
24	$HO_3S-\text{C}_6\text{H}_4-CH_2N(CH_2CH_2Cl)_2$	150		+
25	$CH_3N(CH_2CH_2Br)_2$	8		±
26	$CH_3N(CH_2CH_2Br)_2$	2		±
27		2		+
28		3	0.5	+
29		3		+
30		0.8		+
31		120		-
32		350		-

第 1 图



第 2 表

Amine	LD ₅₀	Oxide	LD ₅₀
$\begin{array}{c} ClCH_2CH_2 \\ \\ ClCH_2CH_2 \end{array} N-CH_2-CH_2-N \begin{array}{c} \nearrow CH_2CH_2Cl \\ \searrow CH_2CH_2Cl \end{array}$	2	$\begin{array}{c} ClCH_2CH_2 \\ \\ ClCH_2CH_2 \end{array} N-CH_2-CH_2-N \begin{array}{c} \nearrow CH_2CH_2Cl \\ \searrow CH_2CH_2Cl \end{array}$	3
$\begin{array}{c} ClCH_2CH_2 \\ \\ ClCH_2CH_2 \end{array} N-CH_2-CH_2-CH_2-N \begin{array}{c} \nearrow CH_2CH_2Cl \\ \searrow CH_2CH_2Cl \end{array}$	3	$\begin{array}{c} ClCH_2CH_2 \\ \\ ClCH_2CH_2 \end{array} N-CH_2-CH_2-CH_2-N \begin{array}{c} \nearrow CH_2CH_2Cl \\ \searrow CH_2CH_2Cl \end{array}$	0.8



151. 悪性腫瘍の化学療法に関する研究

大里俊吾, 織田卿一

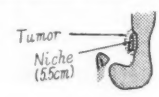



On the Chemotherapy of Carcinoma

SHUNGO OSATO, KEIICHI ODA.

(Medical Department, Fukushima Medical College, Fukushima)

In a previous paper,¹⁾ Osato reported 4 cases of stomach cancer, whose tumors in the stomach under treatment with citronellal and citral disappeared and X-ray photos of the stomach at the end of the treatment came to almost normal silhouette. The cases have been followed up. Conditions of the patients at the beginning of March, 1953, are given in Table 1.

Table 1

No.	Patient	Diagnosis and X-ray finding at the admission	Duration of treatment	Condition in March, 1953
1	Y. M. 51y. ♂	 <p>Tumor Niche (5.5cm)</p> <p>Carcinoma ventriculi</p>	Jan. to June, 1945	In good health
2	D. M. 56y. ♂	 <p>Niche Tumor</p> <p>Carcinoma ventriculi</p>	Dec., 1947 to May, 1948	In good health
3	E. S. 55y. ♂	 <p>Tumor</p> <p>Carcinoma pylori</p>	June to Oct., 1948	Healthy
4	K. Y. 51y. ♂	 <p>Bulbus duodeni Tumor</p> <p>Carcinoma pylori</p>	June to Oct., 1948	Died in Febr., 1953 Cause of death: acute pneumonia in the course of chronic myocarditis

It is clear that the cases were completely cured by our chemotherapy and remained free from recidivation.

During the period of 1945-1950 we treated 99 patients with malignant tumors and among them 64 received the remedies at least for one month. Results of our chemotherapy for cancer of various organs in 64 cases at the end of the treatment are summarized in Tables 2 and 3.

Table 2.

	Total number	Those who recieved the drags at least for one month					
		Number	Remarkably improved	Improved	Progressed after temporary improvement	Not improved	Progressed or died
Gastric cancer	63	44	7	14	3	5	15
Oesophageal cancer	4	2	0	0	0	2	0
Hepatic cancer	9	3	0	0	1	0	2
Cancer of lung	8	5	0	1	1	1	2
Cancer of rectum	2	1	0	0	0	1	0
Pancreatic cancer	4	2	1	1	0	0	0
Cancer of uterus	3	3	0	1	1	1	0
Other malignant tumors	6	4	0	0	1	1	2
Total	99	64	8	17	7	11	21

"Improved" means the increase of appetite and body weight, recovering from anemia, the subjective symptoms decreased, the regression of the tumors and the X-ray findings improved. "Remarkably improved" means the disappearance of the tumors, the remarkable improvement of X-ray findings, negative tumor cells once positive in ascites and the subjective symptoms disappeared.

Table 3.

Improvement of Clinical Findings in 32 cases.

The increase of appetite and body weight or recovering from anemia25 cases
 Remarkable regression of the subjective symptoms16 cases
 Regression or disappearance of the tumors or the improved X-ray finding12 cases
 Negative tumor cells which were once positive in ascites and in sputum 3 cases

The 4 cases above mentioned are comprised in these tables. There were several other cases, who were also cured by this treatment, but whose diagnoses of

carcinoma were not very exact because of lack of some important findings; for example scirrhus of the stomach without palpable tumor, primary liver cancer with no biopsy. Some other cases turned temporarily so well, that we held them cured, but finally they succumbed to the tumor.

After tentative use of several substances as cooperators for our treatment, we found Nitromin (Nitrogen mustard N-oxide) to be the best. It is not long enough since we began the combined therapy to come to a decisive conclusion. But so far in our experience during the last 10 months, we have obtained much better results with the combined therapy than with each separately. Alternative use of citronellal-citral on one hand and Nitromin on the other can avoid the undesirable secondary effect of Nitromin and promotes the merits of the remedies.

Slides of cases treated with citronellal only and those with combined therapy were demonstrated.

Acknowledgement: We owe for citral and citronella to the good will of the Takasago Chemical Engineering Co. (S. Osato).

Reference:

- 1) The Tohoku Fourn. of Experm. Med. Vol. 52, p. 181 (1950).

附 議

田崎勇三: Citral 及び Citronerall 使用経過中に血液像を追及されしや。特に白血球数及びその百分率に変化を来さざりしか。

吉田富三: 大里教授の化学療法の御熱意には常に敬意を表しております。次の点を追加したいと思えます。

2) 癌の化学療法の場合には、単に臨床的症狀の好転乃至消失のみでなく、まず最初に作用機転を明示される事が望ましい。あるいは不可欠と思います。これは癌化学療法の研究のすべて共通の事と思う。

3) Nitromin 単独で相当に長期続けられる場合が少なくない事をきいております。

なお、癌化学療法が非常に希望のある分野である事には全く演者と同感である。

152. 悪性腫瘍の化学療法に関する実験的研究

大里俊吾, 織田卿一, 半野愛子

Experimental Chemotherapy of Cancer in Rat with Citral-Combinations.

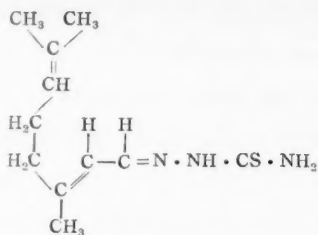
SHUNGO OSATO, KEIICHI ODA, AIKO HANNO.

(Medical Department, Fukushima Medical College, Fukushima)

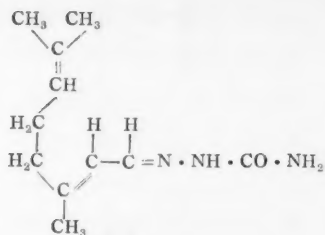
After repeated experimental chemotherapy with citral, citronellal and other aldehydes, Osato, Kanno and Iwabuchi came to the conclusion that with citral about 10% of Yoshida sarcoma-rats were cured. Boyland in England saw that about 15% of mice with mammary carcinoma could be cured with citral.

In this paper we want to report our studies upon the experimental chemotherapy in rats with ascites hepatoma (Yoshida) by citral-compounds (citral-semicarbazone, citral-thiosemicarbazone α and β , citraloxim, and natr. bisulfite of citral).

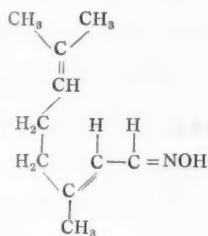
Table 1.



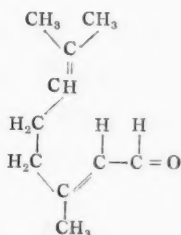
Citral-thiosemicarbazone



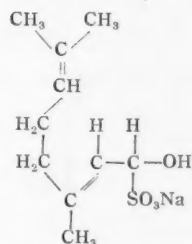
Citral-semicarbazone



Citral-oxim



Citral



Citral-Nat. bisulfite

The remedies were given per os in one third the minimal lethal doses daily. The results are shown in Table 2.

As we see from the table, there are no difference between treated animals and the controls with regard to number of survived animals, duration of life and autopsy findings. We could verify no therapeutic effect with these remedies on ascites sarcoma in rats.

If we reserve one point that we used in this experiment ascites hepatoma in place of Yoshida sarcoma, we would be able to conclude from these results that the existence of the free aldehyde group in citral is essential to tumor inhibiting action.

Acknowledgement: We owe for these remedies used in this experiment to the good will of the Takasago Chemical Engineering Co. (S. Osato)

Table 2.

Remedies	Daily dose	No. of animals	Duration of life																Survived animals
Citral-thiosemicarbazon- α	5mg	treated 4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	0		
		control 5				⊗	⊗	⊗									2		
Citral-thiosemicarbazon- β	5mg	treated 5				●	●	●	●	●	●						0		
		control 5		⊗		⊗	⊗	⊗	⊗		⊗						0		
Citral-semicarbazon	50mg	treated 4			●	●	●	●	●	●							0		
		control 5					⊗	⊗	⊗	⊗	⊗		⊗				0		
Citral-oxim	50mg	treated 4			●		⊗	⊗	⊗	⊗	⊗						1		
		control 5				⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗						0		
Citral-Nat. sulfite	100mg	treated 5					⊗	⊗	⊗	⊗	⊗						0		
		control 5						⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗		2		

153. 主として婦人科領域に用いられた 8-AZAGUANINE の臨床

実験 山元清一, 山田利男, 永田博仁, 手嶋 格 (名古屋大学産婦人科教室)

8-Azaguanine in the Therapy of Gynecologic Malignant Tumors.

SEIICHI YAMAMOTO, TOSHIO YAMADA, HIROHITO

NAGATA, KAKU TEJIMA

悪性腫瘍の所謂化学療法としてこれに用いられる薬剤には種々のものをあげることができ、

そのうち N.M. の N-oxide は臨床に現に使用されている。われわれは種々ある制癌物質のうちでも毒性が少ないといわれ、かつ移植腫瘍の動物実験によって腺癌の発育阻止が明らかにされているところの 8-Azaguanine (guanazolo) を、主として婦人科関係の悪性腫瘍患者に試用した。われわれのこの臨床実験は昭和 26 年末から行われ、昭和 27 年 2 月においての東海産科婦人科学会に最初に報告し、今回は現在までに経験したる総ての実験例について一括報告する。

文献によると本剤の臨床報告ははなはだ少なく、B. Strus 等の Hodgkin's disease 患者についてのもの、Armstead, Burchenal 等の癌患者についての少数例の報告、及び Corske, Greenspan 等の Melanoma、淋巴肉腫及び癌患者 12 人についての報告の 3 報告をみるに過ぎない。これらの報告例をみると、本剤は中性溶液の懸濁として使用されている。われわれは本剤を水溶液の形で使用している。これはわれわれの共同研究者の一人手嶋が本剤の使用上の欠点である溶解度と副作用とを臨床使用の可能な域にまで改善し、また多量生産にも成功したのである。われわれの実験例は 70 例でその症例種類は乳癌、子宮頸癌、子宮體部癌、断端癌、肉腫、悪性絨毛上皮腫、卵巣癌及び胃癌等で内訳は第 1 表に示す。

症例年令は 16~78 歳で 30~50 歳台のものが最も多い。70 例の症例の根治療法としては手術または照射あるいは両者併用で、現在一般に行われている根治療法となら変りはない。本剤の注射は常にこれら根治療法に対する補足的あるいは対症的療法として行われたが、70 例中の 5 例は本剤のみの治療であった。注射は根治治療開始前、あるいは終了後、または根治療法と併用した。

本剤注射液はその一箇中に 80 mg 量を容れたものを使用しているが 1 回に 80, 160, 240 mg 主として 160 mg 量を用い、これを 1 日 1 回連日 10~16 日間あるいは 2~3 日間隔をもって長期間に亘り臀筋内注射を行った。連日使用は根治治療開始前の場合に多く、間隔注射は根治治療併用例に多い。使用総量は 480~8960 mg で、8960 mg の外 7680 mg, 6240 mg 等多量使用例があるが、1600~3200 mg 総量用いたものが多い。

1) 副作用 副作用ないもの 70 例中 34 例で少量使用例に副作用がないのが多い。副作用として認められるものは、食思不振、悪心、嘔吐、下痢、倦怠、発疹、頭痛、顔面紅潮、及び発熱感等で、食思不振は副作用としてはほとんど常に認められるが、その他の副作用は少なくわれわれの 70 例中蕁麻疹様の発疹をほとんど全身皮膚に生じた 1 例があり、この患者に全身倦怠、頭痛等の種々の副作用をみた。副作用は輸血あるいはレスタミン投与によりまたは注射を持続するも自然に消失すること多く、副作用強く注射を中止したものは 70 例中にはない。

2) 一般状態に及ぼす影響 根治治療施行前に本剤の 160 mg を連日注射した例においてみると、体温は 38.0° 及び 37.0° に上昇したものが、2 例ある。脈搏は遅脈になるもの 1 例あり、またデギタリス剤との相乗作用があるものの如くデギタリス剤の併用は早々に遅脈を来す。

脈搏が安定性を欠く。

血圧は 10 mmHg の上昇するもの 10~20 mmHg の下降するものあり。循環器機能の検査では心電図に変化はないが、Bick-Enbach 氏起立試験は悪化する。

血液検査においては白血球数は徐々に減少する。しかしこの減少は最初にはむしろ増加するが、増加後に減少する。白血球減少は 3000 を割るものにはなはだ少ない。赤血球数、血色素量が減少するものがある。肝、腎、機能には障害を及ぼさない。基礎代謝は低下するが、これにより腫瘍患者の亢進の状態から正常域内に接近する。血清フォスファターゼ及びグルクロンダーゼ等については省略する。

3) 局所の状態及び細胞組織学的所見 子宮頸部癌についてみると腫瘍の縮小、表面の清浄化、及び表面の平滑になり血状に中央部陥凹し、やや出血し難くなり帯下増加する。かかる変化は注射初期に著しくはないが、注射 8 回前後頃より著しくなり、10 回あるいはそれ以上において目立ってくるように思う。細胞組織学的所見は、全般的にみて本剤の影響があると考ええる。特に変化が著しいと思われるのは乳癌の腺癌においてであった。すなわち癌巢の角化、壊死、細胞破壊等がみられ間質に円形細胞の浸潤が強くなり、巨大細胞の出現ある。基底細胞癌、扁平上皮癌においても、癌巢には、細胞の膨化、空胞形成、癌細胞の減少、窓様あるいは腺腔様形成、角化等の変化が認められ、間質に円形細胞、プラズマ細胞の浸潤及び結合組織の増殖をみる。

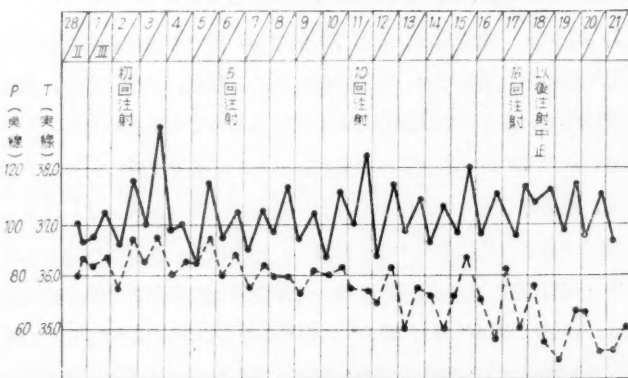
4) 対症治療例 再発子宮癌で浮腫無尿の患者、下肢の循環障害により左側が浮腫状に腫脹し脚の重量感が強く歩行困難であった患者、子宮癌末期で疼痛がはなはだ強くために歩行し難わず、鎮痛剤の注射を要した患者等において本剤の注射により症状が、著しく緩和乃至消失した。また生殖器内腫瘍において余命が延長しほとんど苦痛を訴えることなく死亡し、また囊腫状

第1表 症例種類

子宮頸癌	37
子宮頸部癌	13
再発子宮癌	8
断端癌	1
乳癌	1
肉腫	2
悪性絨毛上皮腫	3
胃癌	1
卵巣癌	1
腸直腸癌	1
子宮筋腫悪性変化	1
骨盤内発生悪性腫瘍	1

第2表 (子宮頸癌末期例)

1日1回 160 mg を連日注射するに発熱と脈搏の減少並びに不正脈を来し、そのため注射を中止し、3月23日より照射療法を行う。



卵巣癌では昭和 21 年 1 月以来昭和 26 年 12 月末まではほぼ 2 回宛腫瘍内容を穿刺除去しこの間のレ線深部治療も著効を奏さなかったが、本剤の使用後は 6 カ月間に行った穿刺は 3 回に過ぎなかった如き等の例を経験した。また子宮悪性絨毛上皮腫の肺転移例に本剤の 8960 mg 総量を与え Friedman 反応陰性、肺レ線検索で腫瘍像が消失した例がある。

8-Azaguanine は悪性腫瘍の発育増殖を阻止することができかつ症状を減弱あるいは消失せしめ得て相当の効果が期待できる。また本剤の副作用が少ない点は臨床使用に最も優れた点であるが、長期間連続使用には脈搏の状態に注意し、著しい遅脈、不整脈の出現に際しては本剤の使用を中止する必要がある。また本剤注射中のデジタリス剤の投与には慎重を要する。子宮頸癌の根治治療に対する永久治癒率に、本剤の使用が如何に影響するかは今後の研究に待たねばならないが、永久治癒率を高上せしむる期待は持ち得ると思う。

154. プリン拮抗剤 (8-アザグアニン) による癌治療の研究 (第一報)

芝 茂, 久島環哉, 今村 恒, 川井 昭 (大阪大学微生物病研究所附属病院外科)

Effect of Purine Antagonist (8-Azaguanine) on Malignant Tumor.

SHIGERU SHIBA, KANYA KUSHIMA, HISASHI

IMAMURA, AKIRA KAWAI

8-アザグアニンの悪性腫瘍に対する効果について、現在までに得た成績を報告する。

毒性実験： まず投与終

表 1

了直後の観察を、表 1 に示す実験方法により行った。

総数 60 匹中、5 匹は実験

途中で死亡した。腹腔内投

与群及び皮下投与群でも、

対照ならびに 1 日量 50mg

投与群では、その体重は軽

使 用 動 物 薬 物 濃 度 投 与 方 法 投 与 部 位 1 日投与量 mg/kg 動 物 数 死亡数 { 腹 腔 皮 下	マウス (比較的若いもの) 60 匹, 平均体重 15 gm 0.4% 8-アザグアニン溶液 (pH 7.8~8.2) 1 日 2 回分割, 10 日間 腹 腔 及 び 皮 下					
	50	100	150	200	対 照 *	
	5	5	5	5	5	5
	0	1	1	1	0	0
	0	1	0	1	0	0

* 対照は生理的食塩水

度が増加するが、100 mg 以上投与群では明らかに減少し、実験途中で死亡したマウスでは全般に減少が著明である。病理組織学的には、生存 55 匹について、著変を認めなかったが一部に、表 2 のような変化がみられた。なお実験途中で死亡した 5 匹の死因は、1 匹はネフローズ、1 匹は敗血症、他の 3 匹では不明である。

次に、表 3 に示す実験方法により、投与終了後、20 日間のマウス死亡数を観察したが、実験途中で死

表 2

臓 器	主要変化 (一部に見たる)
肝	1 中心静脈の充血
	2 小葉中心, 周辺部の肝細胞の核の壊死像を認めまた原形質の破壊
	3 クッペル氏星細胞の増殖
	4 小葉周辺部の脂肪沈着
	5 肝細胞の軽度の萎縮
腎, 肺, 心, 脾, 骨髄	充 血

亡したものが4匹あるのみ

で、投与終了後死亡したものはなかった。

従って、本剤のマウスに対する毒性は少ないものと思われる。

致死量決定実験 (1) 24

時間後の LD₅₀ : 表 4 に示

す実験方法で、マウスにお

ける LD₅₀ はほぼ 750 mg

前後である。病理組織学的

に、本実験の範囲内で得た

変化としては、腎臓が著明

で、充血高度、出血もかな

りあり、また細尿管に逆行

性病変を認めたが、他臓器

には著変をみなかった。

(2) 1 週間後の LD₅₀ :

表 5 に示す実験方法で行い

1 週間後の LD₅₀ は、24 時

間後のそれよりやや低値を示し、500 mg から 600 mg の間と思われる。また死亡例は 3 日以内に死亡した。

マウス移植乳癌に対する抑制効果 : 移植後 39 日目に採取した A 腫瘍と、その後 20 日目に同じマウスから採取した B 腫瘍と、二つの移植腫瘍について、表 6 に示す実験方法で観察した。実験 I ならびに II は、各 8 匹ずつ、実験 III では 20 匹、総数 36 匹の成績である。腫瘍の大きさは、主として楕円体体積の公式に従って算出し、一部腫瘍重量を測定した。

実験例数が少なく、決定的なことはいえないが、この実験結果だけに限定すれば、移植後比較的早期の、3 日目及び 7 日目よりの投与群においては、一部の例外を除いて、発育は抑制されるようである。しかし 21 日目よりの投与群では、確実な発育抑制効果はみられなかった。病理組織学的には、全般的に特異な変化は少ないが、癌胞巣中心部の、細胞境界不鮮明、核崩壊ならびに壊死等、全体として活性を失い、腫瘍組織は染色上、エオジン好性に傾くようである。

臨床的応用 : 表 7 に示す総数 32 例の悪性腫瘍患者に応用した。投与方法は、2 % 水溶液

表 3

使用動物	マウス 30 匹, 平均体重 25 gm				
薬物濃度	0.4% 8-アザグアニン溶液 (pH 7.8~8.2)				
投与方法	1 日 1 回				
投与部位	背部皮下				
1 日投与量 (mg/kg)	50		100		対照*
投与期間	10日	20日	10日	20日	20日
動物数	6	6	6	6	6

* 対照は生理的食塩水

表 4

使用動物	マウス 20 匹, 平均体重 16 gm				
薬物濃度	0.4% 8-アザグアニン溶液 (pH 7.8~8.2)				
投与部位	背部皮下				
投与量 (mg/kg)	500	600	750	1000	対照*
動物数	4	4	4	4	4

* 対照は生理的食塩水

表 5

使用動物	マウス 40 匹, 平均体重 21 gm						
薬物濃度	1% 8-アザグアニン溶液						
投与部位	背部皮下						
投与量 (mg/kg)	300	400	500	600	750	1000	対照*
動物数	5	6	5	6	6	6	6

* 対照は生理的食塩水

表 6

薬 物 濃 度			0.4% 8-アザグアニン溶液 (pH 7.8~8.2)											
1 日 投 与 量			100 mg/kg 2 回分割											
投 与 部 位			移植部より離れた背部皮下											
実 験 No.			I				II				III			
移植後投与開始迄の日数			2 日				6 日				20 日			
マ ウ ス No.			1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
投 与 期 間	10日	全 摘 出	●			*	●			*	●			*
		放 置		●		対		●		対		●		対
	20日	一部摘出			●	照			●	照			●	照

* 対照は 8-アザグアニン 100 mg/kg の溶媒の量の生理的食塩水を投与

表 7

食 道 癌	2
胃 癌	6
盲 腸 癌	1
直 腸 癌	2
乳 癌	13
子 宮 癌	1
上顎悪 性腫瘍 { 癌 腫	3
{ 内皮腫	1
{ 肉 腫	1
頰 部 癌	1
頸 部 悪 性 腫 瘍	1
計	32

表 8

赤 血 球 数	軽度減少するものもある
白 血 球 数	軽度減少するものが多い
血色素量 (ザーリー値)	著変なし
血 圧	著変なし
赤 沈	著変なし
蛋 白	
糖	
ウロビリリン	本剤によると思われる変化は認められない。
ウロビリノーゲン	
ビリルビン	
ミロン氏反応	

を, 1日1乃至3回, 1日量 80 乃至 240 mg, 総量 2500mg までを1クールとし, 筋肉内に投与した。副作用として臨床症状では, 食欲不振, 悪心, 全身倦怠が最も多く, 嘔吐, 下痢, 発疹ならびに顔面紅潮等が続いて多くみられた。臨床検査所見は, 表8に示すように, 赤血球は軽度減少す

表 9

病 名	効果有無	効果有り	効果有り	放射線療法と併用し効果有り	効果なし (大部分は末期患者)	計
	効果有無	効果有り	効果有り	効果有り	効果なし (大部分は末期患者)	計
食 道 癌			1		1	2
胃 癌					6	6
盲 腸 癌					1	1
直 腸 癌					2	2
乳 癌	7	2			2	11
子 宮 癌				1		1
上顎悪性腫瘍	1	1	3			5
頰 部 癌					1	1
頸部悪性腫瘍					1	1
計	8	4	4	4	14	30

他に手術後 (乳癌再発腫瘍) 再発予防に使用せるもの 2

るものもあり、白血球は軽度減少するものが多い。治療効果では、本剤投与に当り、主として癌末期患者を選別したのであるが、著効を奏したと思われるものはない。しかし、腫瘍の縮小等、なんらかの効果を認めたものはある。その大要は表9に示す。

155. 不飽和七員環状化合物の吉田肉腫に及ぼす影響

佐藤 宏, 赤石健一, 川村 清, 中村好和

Effect of Tropolone and Allied Compounds on Yoshida Sarcoma (II)

KO SATO, KENICHI AKAISHI, KIYOSHI KAWAMURA,

YOSHIKAZU NAKAMURA

(Prof. Katsura's Department of Surgery, Tohoku University)

The effect of 46 compounds, some of which were reported previously, having unsaturated seven membered ring structure, on Yoshida sarcoma has been examined by staining with aceto-gentianviolet.

(1) When 0.1mg of colchicine per 100g body weight ($1/2$ of M.L.D.) is injected subcutaneously, the scattered diplo-chromosomes, the metaphase with single or several starlike clusters and the ball metaphase in many mitotic cells are observed. When the number of the mitotic cells of 2,000 tumor cells are counted 3, 6, 12, 24, 48 hours after the subcutaneous injection, the accumulation of the mitotic cells in metaphase is remarkable and the above-mentioned changes are seen in the majority of them. But after 24 hours the picture changes to the accumulation of the normal metaphase and the appearance of the normal telophase. The mitotic process may be interrupted 12 hours after the subcutaneous injection. The similar changes occur by the intraperitoneal injection of $1/10$ dose of the subcutaneous one.

(2) The animals died 3 hours after the intraperitoneal injection of 20mg of 5-aminotropolone. The scattered diplo-chromosomes, the ball metaphase and the abnormal masses of chromosomes are observed in half the number of the mitotic cells in metaphase but there is no accumulation of the metaphase.

(3) The animals died 6 hours after the intraperitoneal injection of 20mg of tropolone methylether. There appears the scattered diplo-chromosomes, the ball metaphase and the abnormal masses of chromosomes in half the number of the mitotic cells in metaphase but the accumulation of the metaphase is not observed.

(4) The mitotic cells decreased remarkably till 12 hours after the intraperitoneal injection of 40mg of 5-aminotropolone diacetate. There appears the aggregation and the coagulation of chromosomes, the scattered diplo-chromosomes and the ball metaphase in the majority of the mitotic cells in metaphase. The normal mitotic cells appear 24 hours after the injection.

(5) By the intraperitoneal injection of 20mg of 5-amino-7-bromotropolone diacetate there appears no abnormality in many mitotic cells when stained with aceto-gentianviolet, and so sometimes an erroneous conclusion may be reached

when stained with Giemsa's stain.

(6) The mitotic cells decrease till 12 hours after the intraperitoneal injection of 40mg of N-acetyl-5-aminotropolone. There appears the fragmentation and scattering of chromosomes, the aggregation of chromosomes, the abnormal masses of chromosomes in metaphase and the chromosome bridge in anaphase. The normal mitotic cells appear 24 hours after the injection.

(7) By the intraperitoneal injection of 20mg of 4-aminomethyltropolone hydrochloride the mitotic process is not so influenced but the caryorhexis with the vacuolar degeneration in many resting cells is remarkable till 6 hours after the injection. The tumor cells become pycnotic and the number of the tumor cells decreases remarkably 12 hours after the injection. The picture recovers completely 48 hours after the injection.

It may be concluded that 5 compounds influence the tumor cells morphologically but the ratio between the M. T. D. and the M. E. D. to Yoshida sarcoma cells, when these compounds are used, is lower than colchicine.

(文部省科学研究費による)

156. Mitomycin その他放射菌生産物質の吉田肉腫に 対する作用について

山本 正, 山岡静三郎 (伝研), 梅沢浜夫, 竹内富雄, 新田和男 (予研)

Effects of Mitomycin and Some Other Substances Produced by
Streptomyces upon Yoshida Sarcoma.

TADASHI YAMAMOTO, SEIZABURO YAMAOKA, HAMAO UMEZAWA,
TOMIO TAKEUCHI, KAZUO NITTA

β -chlorethylamine 基を有効基とする N-マスタード系の物質, さらに上記有効基の変異型と考えられる ethylenimino 基を中心にした TEM, フォスフォラミド, あるいは英国におけるエポキシド誘導体などの出現は確かにわれわれの悪性腫瘍化学療法観に新しい希望を持たせた。しかしこれらの物質はその副作用を減ずるとか, 有効量を微量にするとか所謂質的修正には有効であったが, 有効な腫瘍範囲を拡大するというような所謂質的改良にはさしたる貢献がみられないようである。今日われわれが広く新しい作用基あるいは物質を求める所以に他ならない。

われわれはこの探索を微生物の代謝産物に求めた。それには理由がない訳でもない。近時の研究は微生物と高等動植物細胞との間に形態学的ならびに生理化学的類似性を明らかにすると共に, 抗生物質という生物間の個々の特異性を巧みに利用した治療薬の存在を示し, そのあるものは微生物に対して mutagen であることを知らせたばかりでなく, 遺伝学者は高等植物を用いてこれら抗生物質が核毒的作用を有することを知らせた。われわれはかつて発育雞卵内に

吉田肉腫細胞の移植可能を論じ、悪性腫瘍を感染論的に取扱う立場によったが、N-マस्टード系物質が発育雞卵胎児に対して成熟ラッテと同程度の毒性より示さず、そこに移植された腫瘍細胞に特異的に破壊作用を示すことを知ってさらにその感を深くした。転じて Aureomycin, Terramycin, Streptomycin などが高濃度では吉田肉腫細胞に核毒的に作用することを確認したので、低濃度で腫瘍細胞に選択的に破壊作用を示す物質の追求が可能ではないかと考えたのである。植物の生産物としてコルヒチンやボドフィロトキシンが知られているが、1g の土壤中に数億から存在する微生物の生産物の中に有効だが未知の物質が存在しないとはいわれないであろう。

われわれは過去1年半に渉って約150株の各々に異なった生物学的性状、特に抗菌スペクトラムを有する Streptomyces を主とする微生物の代謝産物を探索し、有望株を選定したが、その中の少なくとも3種は互に相異なる性状を有する物質として捉えることができた。

探索の方法は迫り別報するが、長いこと行う中には色々異なってきた。手許にある吉田肉腫の腹水細胞に対する影響と、発雞卵内に移植したこの腫瘍に対する作用と、さらに補助的にラッテの延命を観察する方法を組合せたものである。

最初に粉末となり、結晶化されたものは Mitomycin である。Streptomyces tanashiensis Hata に近似の産生するもので、黄褐色針状結晶となる塩基性物質である。C, H, N, O よりなる。このものの作用を述べると、

1) 吉田肉腫ラッテの腹腔内に注射すると、12.5r で短時間内に分裂期にある腫瘍細胞に作用し、中期までで分裂を停止させ、その染色体の濃縮、油滴化ついで変性消失を来すように作用する。この量を4時間間隔で6回連続注射するとほとんど分裂像をみず油滴化した核濃縮像のみが著しく増加するが、依然停止核が一部に残存し、さらに24時間後では分裂像を回復してしまう。皮下に200r 宛連日注射すると、やはり腹腔内に同様の変化を来すが、ラッテはわずかの死期延長のみで典型的な腫瘍死をとげる。

2) 10~11日卵の漿尿膜上に移植し、72時間後より連日30r 宛3回作用させると、かなり腫瘍の増殖が抑制され、切片標本上核変性に陥った細胞を多数発見する。ナイトロミンに比較し明らかに劣るが、コルヒチンよりは腫瘍特異性が高い。コルヒチンは発育雞卵胎児に対して毒性が極めて高く、その以下の量では腫瘍にほとんど無効なのである。

3) 毒性は精製課程で増加し、硫酸塩結晶では10mg/kg となった。有効量とやや平行関係にない点など不明の点がないでもない。

4) ただこの物質は Staphylococcus aureus, Sarcina lutea などのグラム陽性菌に作用して抗菌性を示し、他に作用しない点で、その作用がなにか特異的であることは注目してよい。

Streptomyces erythrochromogenes (Krainky) Waksman et Henrici に近似の産生する Sarcomycin はこれと反対に酸性物質で、単孢子培養と培地の選択から漸く最近粉末化

してきた。このものは分裂期にある細胞に特異的な像を作るが、分裂期前の細胞にも作用するためか、比較的効果が持続的で、連続投与では明らかにラットの延命を来し、中には治癒の機転をとる。この物質は發育雞卵内でも有効で、しかも毒性が少ない点が有望視される。

痛感することは延命効果の判定の困難さで、この種の実験とは特に純系動物の使用に心掛ける要があろう。

157. 吉田肉腫細胞に対する各種薬物の移植抑制試験

金木 悟, 藤川春喜 (昭和医科大学薬理学教室)

Inhibiting Effects of Various Compounds upon the Transplantation of the Yoshida Sarcoma.

SATORU KANAKI, HARUKI FUJIKAWA

私達は吉田肉腫細胞のはぼ一定数が各種薬物の何程の濃度で移植性を失うのか、試験管内で薬物溶液を細胞に作用せしめ、これを動物に接種して移植が抑制される薬物濃度の限界を検した。実験に使用した薬物は先に吉田肉腫に対する抑制作用について報告された、抱水クロラル、塩酸エメチン、亜硫酸加里、Urethane, methyl-bis-(β -chloroethyl)-amine hydrochloride, methyl-bis-(β -chloroethyl)-amine-N-oxide hydrochloride の6種である。また試験管内における腫瘍細胞についても観察したが、これについては別に報告する。

実験方法：動物は主として体重70~140gの市販雑婚ラットを用いた。一種の薬物につきA, B 2例の動物から毎常7日目の吉田肉腫腹水を採取し、同一の血球計で細胞数を算定し、これを生理的食塩水で稀釈して0.1ccにつき推定数2,000,000個の腫瘍細胞を含む浮游液を作る。予め生理的食塩水で薬物を各種濃度に稀釈し各濃度別に同量の浮游液を加え、混和すれば、各濃度の薬液は0.1cc当り推定数1,000,000個の腫瘍細胞を含む。なお薬物濃度は最初の1/2となる。これを37°C 1時間後0.1ccをラットの腹腔内に接種する。1腹水の各濃度につき2例の動物を用い、使用腹水別に被接種動物をA, B 2群とした。接種後の動物は経過を観察し、随時腹水検査を行い、死亡例は腹水検査及び剖検により腫瘍の有無ならびに死因を確めた。抑制効果の判定は各濃度につき全動物移植を免れた時は陽性、1例でも腫瘍死ある時陰性とする。生存例は2~3月の後再移植を行い感受性の有無を確めた。

成績は別表に一括して示した。実験成績を総括すれば、以上薬液0.1cc当り1,000,000個の吉田肉腫細胞が各種薬物溶液によって、37°C, 1時間処理を受け、かつ薬液と共に接種されることにより、移植が抑制される薬物濃度の限界について実験を行った。塩酸エメチンは毒性が強く、特に5%の濃度では大型の動物を用い1群5例としたが、A群は1例の腫瘍死と4例の中毒死を認め、B群では全例中毒死を来し効果不明なるも、A群では5%で抑制できなかった。白血病に有効とされているUrethaneは他の薬物に比し抑制濃度高く5%であった。

抱水クロラールは 0.5~1 で抑制を示し Urethan より低く、亜硫酸加里は 0.05~0.1% で、これら薬物中はほぼ中間に位する。Nitrogen Mustard (MBA) は 0.00005% で非常に低い濃度を示し、Nitromin は 0.001~0.005% で抑制した。すなわち Nitrogen Mustard 及び Nitromin の同系統の 2 物質は他の薬物に比し、著明な抑制効果を示し、前者では 2,000,000 倍、後者では 20,000~100,000 倍で移植を抑制した。以上の如く試験管内で腫瘍細胞を処理した場合各種薬物の移植抑制濃度は著明な差を示す。37~38°C の生理的食塩水中において確実に移植性を保有する時間は 9~12 時間であった。腫瘍死例の生存日数は各種薬物について一般に濃度の上昇と共に延長の傾向を示した。

薬 物 名	濃度 指数	群 別	生塩 理水 的対 食照	濃 度 (%)								
				10	5	1	0.5	0.1	0.05	0.01	0.005	0.001
抱水クロラール	1	A	2/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	2/2	1/2 ⁽¹⁾	2/2	
		B	2/2	0/2	0/2	0/2	1/2	2/2	2/2	2/2	2/2	
塩 酸 エ メ チ ン	1	A	2/2		1/5 ⁽²⁾	3/3	1/2 ⁽³⁾	2/2	2/2	2/2		
		B	2/2		0/5 ⁽⁴⁾	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2		
亜 砒 酸 加 里	0.1	A	2/2		0/2 ⁽⁵⁾	0/2	0/2	2/2	2/2	2/2		
		B	2/2		0/2	0/2	1/2	2/2	1/2 ⁽⁶⁾	2/2		
Urethane	1	A	2/2	0/2	0/2	2/2	2/2	2/2	2/2 ⁽⁷⁾	2/2 ⁽⁸⁾		
		B	2/2	0/2	0/2	1/2	2/2	1/2 ⁽⁷⁾	1/2 ⁽⁸⁾			
Nitrogen Mustard (MBA)	0.001	A	2/2	0/2	0/2 ⁽⁹⁾	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	2/2	2/2
		B	2/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2 ⁽¹⁰⁾	0/2	0/2	1/2	1/2
Nitromin (MBAO)	0.001	A	2/2	0/2	0/2 ⁽⁹⁾	1/2	2/2	2/2	2/2	1/2 ⁽¹¹⁾	2/2	
		B	2/2	0/2	0/2 ⁽¹²⁾	0/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	
浸漬時間				1	3	6	9	12	24	36	48	
群 別												
37~38°C 生理的食塩水		A		2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	0/2	0/2 ⁽¹³⁾	0/2	
		B		2/2	2/2	2/2	2/2	1/2	0/2	0/2	0/2	

注 1. 濃度指数 1 のものは上記濃度を示しそれ以外の場合は濃度数に指数を乗じたものが所用濃度を示す。

2. 成績は分数形で示した。分母に当る数は実験総数、分子に当る数字は腫瘍死例数を示す。分子 0. の時その濃度で抑制されたものとする。

3. 分数の右上 () 内の数字は他の死因例及陰性動物の説明を便ならしむるため掲げた。なお以下 () は附した例の説明に当っては腫瘍細胞-Z 腫瘍-T をもって表す。また () を附さない数字は移植後生存日数を示す。

(1) 事故死, 2, Z+, T- (2) 中毒死 4 例, 0~3, 1 例のみ Z+全例 T-

(3) 事故死, 6, Z+, T+ (4) 全例中毒死, 0~2, Z- (5) 事故死, 8, Z-, T-

(6) 下痢死, 5, Z+, T- (7) 陰性動物 (8) 肺炎死, 7, Z+, T+

(9) 肺炎死, 12, Z-, T- (10) 事故死, 3, Z-, T- (11) 事故死, Z+, T-, 2

(12) 肺炎死, 24, Z-, T- (13) 事故死, 21, Z-, T-

158. フマル酸投與の吉田肉腫におよぼす影響 (第 I 報)

新井恒人, 末広 励 (和歌山医科大学病理学教室)

Effect of Fumaric Acid on the Yoshida Sarcoma (Report I).

TSUNETO ARAI, SUSUMU SUEHIRO

TCA Cycle (Krebs) に属する生理的代謝産物フマル酸の連続投与によって、ウサギの生殖腺特に睪丸に著しい萎縮を認め、増殖の盛な生殖細胞に障害的に作用すると考えられる (日新医学 39 卷 9 号, 日本病理学会会誌 41 卷・地方会号)。この作用機転については現在研究中であるが、おそらく、フマル酸が直接細胞核、あるいは核酸の代謝に影響を与えると想像される (日本病理学会会誌 42 卷・総会号)。この成績に基いて、増殖力の強い悪性腫瘍に、フマル酸がどのように影響するかを研究するために、吉田肉腫を用いて実験した。

方法： 吉田肉腫のシロネズミ腹腔内への移植にたいする投与実験では、生存期間が短かすぎて、影響の状態を判定しがたいので、末期腹水の皮下移植 (0.2 cc) シロネズミへ投与実験をおこなった。なお、フマル酸と同じ化学構造を有する立体異性体、マレイン酸の投与実験をあわせおこなった。(1) 対照群として移植後無処置群, (2) フマル酸投与群として、移植後第 3 日より炭酸ソーダ中和 0.5% フマル酸溶液 1.0 cc ずつ隔日腹腔内注射, (3) マレイン酸投与群として、0.5% 水溶液 1.0 cc ずつ隔日腹腔内注射。死亡材料の剖検および検鏡所見を追求した。

成績： 実験動物の生存日数は、表に示すごとく、対照群とフマル酸投与群とは大差がないが、マレイン酸投与群では対照群に比べ、生存期間はむしろ短い。これはマレイン酸がフマル酸とことなり、非生理的合成物質に基く中毒性作用のためであろう。

剖検所見では、フマル酸群は対照群に比べ、皮下移植腫瘍は一般に壊死傾向が強いが、腹腔内あるいは臓器への浸潤状態については、両群の間に著変を認めがたい。

検鏡上、両群の間には比較的著しい差が認められる。すなわち、心、肺、脾、腎および肝などの臓器への浸潤、腹腔内あるいは後腹膜脂肪織への浸潤、皮下移植部などの肉腫細胞をみると、対照群においては、腫瘍細胞は染出良好で、変性壊死傾向に乏しく、分裂像も多数存在するが、フ

マル酸およびマレイン酸両投与群においては、肉腫細胞には変性ないし壊死傾向が明らかで、核には濃縮、空胞変性、核破壊ないし染出不良、壊死などが認められる。変化の強い部位では、肉腫細胞はほとんど消失傾向を示し、多少の核遺残をとどめるにすぎない所見にも接する。こ

群	番 号	注射回数	生存日数
対 照 群	KS6	0	16
	KS1	0	29
	KS3	0	34
フ マ ー ル 酸 群	FS4	9	22
	FS2	11	29
	FS1	12	30
	FS3	12	30
	FS6	14	36
マ ン レ 酸 イ 群	MS2	4	12
	MS4	5	16
	MS3	6	17

の際、Feulgen 反応やピロニン・メチルグリーン染色をほどこしてみると、前述の所見に一致して、明らかに核酸の変動ないし減弱を認める。

あとがき：吉田肉腫皮下移植シロネズミに、フマル酸あるいはマレイン酸を注射した場合には、本実験のような量的関係では、生存日数については、特に延長したとは考えがたいが、剖検上腫瘍にはやや壊死傾向がみられ、検鏡上肉腫細胞には、変性ないし壊死傾向がかなり強く現れている。この理由については、目下追求中であるが、おそらく、不飽和二重結合を有する C_4 物質であるフマル酸やマレイン酸が、肉腫細胞の核への直接の障害、ないし核酸の代謝に影響すると想像される。マレインはフマル酸とことなり、非生理的合成物質であるから、特に中毒性副作用のため、かえって生存期間が短縮したものであろう。フマル酸は TCA Cycle に属する生理的物質であるが、このような物質によって、生殖細胞や肉腫細胞などに、萎縮、変性や壊死などをきたすことは、きわめて興味があり、TCA Cycle の意義の重要性を物語と思う。

なお、フマル酸およびマレイン酸の投与量および投与方法など、処置をいろいろ変えることにより、あるいは生存期間の延長も可能と考えられるので、目下実験中である。

159. 吉田肉腫の完全な抑制 (第2報)

佐藤隆一 (群馬県小泉町、佐藤診療所)

Complete Inhibition of the Growth of the Yoshida Sarcoma.

RIYUICHI SATO

私の研究室においては雑系ラッテにおいても Wistar 系ラッテにおいても 2 頭の ♂♀ から内部交配したものを使用している。移植方法は、私の研究室の雑系ラッテの吉田肉腫 (または MTK 肉腫 I 型)¹⁾ の純培養状態の腹水 0.02~0.3 cc を腹腔内移植した。また移植後の判定は梶原源氏及び佐藤博氏の判定規準²⁾³⁾と同様である。ただ佐藤氏が異常経過 (I) として述べた移植後 3~4 日で純培養状態となりこの状態が 20 日あるいはそれ以上継続して極めて高度の浸潤を起して腫瘍死するものは私は正常経過としての分類中に入れた。その理由はこのようなものは何れにしても 20 日乃至 30 日位の間に腫瘍死するもので、腫瘍死するまでの期間がわずかに延長するが、腫瘍増殖の形式は正常経過と区別できないものであると考えられるからである。しかしながら雑系ラッテの腫瘍死率の表には佐藤氏の (I) に相当するものの頭数及び腫瘍死するまでの日数を備考 () に記入して見た。

1) 私の研究室の雑系ラッテ (S と略す) の移植成績 S 系は 1950 年 3 月以来 2 頭の ♂♀ から内部交配して繁殖したものを使用している。S 系の移植成績を表 1 に示す。表 1 によれば今日までの所私の研究室の S 系の特色は吉田肉腫及び MTK 肉腫 (I 型) に対して極めて高い感受性を示している。

2) 私の研究室の Wistar 系ラッテ (W 系と略す) の移植成績 この W 系は 1951 年 8 月北大理学部動物学教室の Wistar 系を東北大学吉田病理学教室より分与を受けたものである。今日までの移植成績は表 2 に示す。なお北大理学部田中・加納によればこの Wistar 系の吉田肉腫及び MTK 肉腫 (I 型) による腫瘍死亡率は 88.0% 及び 85.5% である。

3) 実験方法 2 頭のラッテの側腹部の皮膚を 1~1.5 cm 切除して絹糸で一層の連続縫合により両個体を連結してパラビオーゼ (parabiose) を形成する。この際腹腔は連結せず。手術後胴体、後肢、尾を絆創膏で固定する。術後 7 日目には真皮層における結締組織の連結が組織学的に証明される。parabiose を形成してから 7 日乃至 8 日後に parabiose を切半し、切半してから 24 時間目に S 系の吉田肉腫 (または MTK 肉腫) の純培養状態の腹水 0.02~0.03 cc をそれぞれの個体に腹腔内移植する。連結点はいくつかの関係で全縫合部位が連結に成功するとは限らないが、切半する時に少しでも肉眼的に連結の証明されるときは有効例数とした。

4) 同系ラッテすなわち (S 系と S 系) または (W 系と W 系) の parabiose の成績 この同系の場合は吉田肉腫を使用した。(S 系と S 系) の parabiose は 16 頭形成したが全例正常経過で腫瘍死した (中 1 頭は 5 日目に事故死した)。(W 系と W 系) の parabiose は 14 頭中 11 頭は正常経過で 20 日以内に腫瘍死したが 3 頭は移植陽性で 1 か月後にはいずれも示指頭大の腫瘍性腫瘍を移植局所の皮下に形成し、中 2 頭はそれぞれ小指頭大の腫瘍を左腎臓周辺に、また他は 1/2 鶏卵大の腫瘍性腫瘍を大網膜に形成していた。以上の予備実験から同系の parabiose は肉眼的には腫瘍の発育 (特に抑制) にはほとんど認むべき影響を及ぼさないのではないかと予想される。

5) S 系と W 系との parabiose の成績 S 系と W 系との parabiose の成績は表 3 に示す。表 3 の W 系の自然治癒したものの腫瘍細胞の増殖形式はほとんど全例に腫瘍細胞は移植初期からはほとんど増殖できないで数日中に変性に陥るのが著しい特色である。

6) 上記の S 系と W 系との parabiose における W の吉田肉腫治癒現象は S 系中の物質が何か W 系に移行して起るものと考えられる。予備実験ではあるが機序の研究の一つの方向として S 系の各種の組織片 (3~5 mm 立方のもの 2 個、血液及び血清は 1~7 cc) を W 系の皮下 (血液及び血清は腹腔) に移植 (挿入) した。移植後 7 日乃至 11 日目に S 系の吉田肉腫の純培養状態の腹水 0.02~0.03 cc をこの W 系に腹腔内移植したものの成績は表 4 に示す。

表 1. S 系の移植率

	有効動物数	正常経過で腫瘍死したもの	異常経過		備 考
			腫瘍死する迄に 1 か月以上を要するもの	自然治癒	
吉 田 肉 腫	186	186	0	0	1 頭 (20 日)
MTK 肉腫 (I 型)	78	78	0	0	2 頭 (27 日) 20 日

表 2. W 系の移植率

	有効動物数	正常経過で腫瘍死したもの	異常経過	
			腫瘍死する迄に1カ月以上を要するもの	自然治癒
吉田肉腫	58	44	9	5
MTK肉腫 (I型)	30	24	3	3

表 3. S系とW系との parabiose の成績

	パラビオ ーゼの 有効例数	切半した S 系			切半した W 系		
		正常経過	異常経過		正常経過	異常経過	
		で腫瘍死	移植陽性	自然治癒	で腫瘍死	移植陽性	自然治癒
吉田肉腫	63	62	0	1	0	4	59
MTK肉腫 (I型)	38	38	0	0	3	3	32

(表3注意) 移植陽性は肉腫移植後2カ月目に開腹するに吉田肉腫では4頭(中2頭はそれぞれ移植局所の皮下に示指頭大及び大豆大, 他の2頭は大網膜に大豆大) MTK肉腫では3頭(中2頭は大網膜に大豆大, 1頭は腹壁に大豆大)がそれぞれ腫瘍性腫瘍を形成していた。腫瘍死したW系はMTK肉腫の場合だけで腫瘍死する迄の期間はそれぞれ25日, 16日, 11日である。

表 4. S系の組織をW系に移植して後7日~11日目に吉田肉腫をW系に移植した場合の成績

結果	W系に移植するS系の組織の種類	Sの全血液	Sの血清	Sの筋肉	Sの肝臓	Sの腎臓	Sの睾丸	Sの脾臓	Sの脾の上清	Sの皮膚
W系の有効総数		14	10	10	10	11	11	20	30	34
腫瘍死		5	5	4	5	3	2	0	0	0
移植陽性		3	0	2	1	1	1	1	3	2
治癒		6	5	2	4	7	8	19	27	32

(表4注意) 1頭のW系に皮下注射したS系の脾の上清は約3mm立方の組織片2個を乳鉢ですりつぶして, これに1ccの割合で生理的食塩水を加え, 1分間1000回転の遠心沈殿器で10分間遠心沈殿した上清である。この程度では少量の細胞成分は含有している。また移植陽性は実験の都合上腫瘍死するまで観察しないで撲殺したものであるが, 肉腫移植後1カ月あるいはそれ以上経過しているものである。

- 文献: 1) 田中達也他: Series VI, Zoology, Vol. 10, No. 3~4: 389~301 1915 2) 梶原 彊: 痛 Vol. 43, No. 2, 3: 242 1952 3) 佐藤 博: 痛 Vol. 42, No. 2, 3, 4: 132~134 1951
 4) 佐藤隆一: 医学と生物学 21 (3): 130 1951 5) 佐藤隆一: 医学と生物学 21 (4): 192 1951
 6) 佐藤隆一: 医学と生物学 23 (3): 128 1952 7) 佐藤隆一: 医学と生物学 22 (4): 168 1952
 8) 佐藤隆一: 医学と生物学 26 (1): 22 1953

160. 癌化学療法新剤の研究, 着眼創意の基礎理論

山本文顯 (舞鶴市)

Theoretical Considerations on the Chemotherapy of Cancer.

FUMIAKI YAMAMOTO

植物界の癌原生物質たる NH_3 と防癌物質なりと解する S の存在に示唆を受け、爾來この思索と実験に従うこと 17 年、ここに第一報を発表す。

米国の Jesse P. Greenstein は近著「癌の化学」に、化学が腫瘍学においては何をさておいても真先きに参加すべきであるに却って殿陣をつとめていることになっただのは奇しき因縁であると説いているが、本研究は化学推理によるほとんどの過去であった。

動植物癌が共通して上皮組織に多発するのを生化学的に追求せねばならぬ。内部組織を被包し弾力性の堅固さと化学抵抗性を有する上皮細胞成分には当然異色がある。限られた時間と紙面では省略の余儀ないが、私は種々な面から化学構造と生理作用の学よりその蛋白成分の複合アミノ酸たるチロジンに着眼した。癌原生と発癌物質との近縁が喧しいがホルモン化学とチロジンは近縁である。副腎アドレナリンはチロジンを原基として生体内に生成される。

およそ生体成分と縁のない諸多発癌物質の研究は菌掻い。私はチロジンこそ自然癌における Virchow の癌内因前身体であると考える。J. P. Greenstein は、組織は正常成分から未だ知られていないある機構によって内因的に作られる発癌因子を含んでいないであろうかと穿っているが、チロジンを自家発癌因子の前身体とするならば J. P. Greenstein の予見は私の推理にガッチリと当て嵌まる。この場合チロジン程有力な被疑者は私の思索において他にない。

上皮組織成分として毛髪、羽毛、爪、角、皮革にみる如く有機 S が上皮全体に多含され、そのシスチン S の制癌作用はすでに数多の業績に認められ、かの飼料に配合して最も大なる制癌作用ありとせらるる牛肝末にはタウロコール酸中のタウリン S を認識せねばならぬ。

ここにおいて上皮組織成分には、発癌系物質と制癌系物質との両成分が共に存在する相刻の関係にあるが、硬蛋白組織をつくるには化学上チロジンとシスチンとの両者の参加が不可欠である。

いま両者の平衡が破綻してチロジンに分解を生ずるとオキシフェニールの毒性核にアルキールアミンの有毒基が重なって細胞毒が出現する。私はこのものを癌内因体と考える。これより更に病化学が生起して脱窒があらわれると NH_3 が放出され、このものこそ核分裂の唯一因子と推考する。

多収獲を念図して行わるる世界の農業が、その多収獲の基本単位工程である細胞増殖促進のためいかに N 肥料を求むるか施すかの事実により植物細胞の増殖因子が推定される。このことは植物なるがゆえの簡単な生理化学の実験法たる水耕栽培における培養液要素の比較研究

において N 要素が唯一無二の増殖成長因子たる明証を有す。

かかる観点において動物界に増殖因子の多含さるるものを求むるに雞胚に如くはない。雞胚の圧搾汁を 38°C に放置すると絶えず NH_3 が生成することは刮目せねばならぬ。

以上によって動植物体細胞増殖の化学因子が NH_3 に基くの仮定が成立する。

この論理を飛躍せしめて類推すると癌細胞の増殖因子をも NH_3 と同じく仮定するとき、石炭硝子に対してすら示すところの異常に大なる NH_3 の透過能はこれを生ずる病原部より遠隔細胞に及んでそこに癌性病細胞を新生し、爾後組織液の培養力と相俟ち連鎖的に無限増殖をなす推考が可能となる。

要約するとチロジンに出発して怖るべき麦角毒のチラミンを生じ更に脱窒分解して NH_3 を派生する化学機序が首肯される。

吉田教授の著「癌の発生」によると、癌物質の化学構造に共通的なアミン基を他の基で置換えると癌原生を失うとの卓見は私の思索を勇気づけるもので大いに論じたいが省略する。

癌の成因は素質と誘因と本因からなり、増殖の因子は本因より分派したものと思索する。胃液・塩酸の消失的異常は素質をつくり、誘因は放射性作用あるいは過蛋白食等物理化学的な外来性のもので真の癌本因、癌病原体は上皮組織正常成分より化生した癌化学成分と解す。

本研究は以上癌本態に対する理念のもとに有機二価 S を起用し、それを中心とする製薬化学の精進であって癌本因体を受動反応体となし、新合成体を活性反応体として超然たる無毒性の鎖状化合物を創造した。

真個の癌化学療法剤には生理作用上の化学反応性と共に物理的要件の大切なものがある。これらを統合して成立した新製品の臨床実験は明年の本会に第二報として発表す。

161. 諸種制癌剤の酵素化学的研究 (II)

清水俊雄, 田中伸一, 石下泰堂, 宮下安忠 (名大日比野内科)

Enzymatical Studies on Some Anticarcinogens.

TOSIO SIMIZU, SINICHI TANAKA, YASUTAKA ISIOROSI,

YASUTADA MIYASITA

数年来悪性腫瘍の化学療法の問題をエネルギー代謝の面から研究してきたが、本年はメチル・ビス・(β クロロエチル) アミン・オキサイド塩酸塩を主として取上げ、この薬剤について、呼吸並びにこれとエネルギー的に共転する磷酸の問題を報告する。薬剤は吉富製薬のナイトロミンを使用した。まず焦性葡萄糖 α 化については一般に用いられている反応系 Mg イオン、チトクローム C, ATP, 磷酸緩衝液, マウス肝の塩化カリホモジェネートの他に DPN を加えて酸素消費量を計測した。脱水素酵素の代表的なものとしてはコハク酸 α 化を Potter にならってチトクローム C, 塩化アルミニウム, 塩化カルシウム, 磷酸緩衝液を補って測り、また

チトクロームオキシゲナーゼについてはアスコルビン酸→チトクローム C→チトクロームオキシ
ソーゼ→酸素の系を同じく Potter の反応系で計測した。添加したナイトロミンの濃度は 10^{-3} ,
 2×10^{-3} , 10^{-2} モルであるが、ナイトロミンの以上三者に対する阻害度は従来のナイトロジェ
ンマスタードに比較して軽微で、臨床上ナイトロミンが副作用が少なく使用し易いことを首
肯せしめる。コリンオキシゲナーゼについては塩化コリンを基質としてマウス肝臓にて検討した
が、ナイトロミンの構造式から予想された如く強い阻害を認めた。すなわち恐らく相競的抑制
によるものと思われる。磷酸の問題についてはまずフォスファターゼ活性度をフェノールフタ
レイン磷酸エステルを基質として実験した。酸性フォスファターゼに対する影響は僅微であっ
たが、アルカリ性フォスファターゼに対してはナイトロミンは却って促進するのを認めた。次
に Hummel, Linaberg 等に準拠して同位元素 P^{32} を用いて実験し、グルタミン酸の呼吸と
エネルギー的に共転する無機 P^{32} の消滅、ATP 等の 7 分水解磷、糖磷酸エステルを主とする
60 分水解磷への介入の模様を伺った。その反応系はグルタミン酸ソーダ、Mg イオン、ATP、
弗化カリ、重曹緩衝液、放射性第二磷酸ソーダ、兔の肝、腎の塩化カリホモジェネートからな
り、この場合磷の受容体として葡萄糖を加えた。その結果はナイトロミンは無機 P^{32} のエステ
ル化、7 分水解磷、60 分水解磷への介入を悉く抑制した。更には前の実験と全く同じくグルタ
ミン酸を基質とする反応系で実験した後、ペーパークロマトグラフィーに展開してフェノール
溶性タクロオチドへの介入の模様を伺った。すなわちトリクロール醋酸で反応を停止、除蛋白
した後、上澄液に硫酸を飽和させ、苛性ソーダで pH を補正し、次にトリクロール醋酸を除
去するためにエーテルで 3 回抽出した後この黄色液を Crammer の方法でフェノールで抽出
する。フラビントクロオチド、ビリヂントクロオチドと少量の ATP を含むこの黄色のフェ
ノール層は飽和硫酸で徹底的に洗滌して、放射性無機 P^{32} の痕跡をも留めぬようにすることが
必要である。フェノール層のタクロオチドは 10 倍量のエーテルを添加することにより水に移
行できる。かくして得た抽出部分をペーパークロスト展開に供する。溶媒としては 8- ハイド
ロキシキノリンを 0.5% 含有するフェノールを用いた。その結果興味のあることは P^{32} の検出
の顕著であった FAD の部分においてナイトロミンは却って P^{32} の介入を促進するという事
実を得た。以上ナイトロミンが無機 P^{32} のエステル化、7 分水解磷、60 分水解磷への介入を
何れも抑制することはこの薬剤が高エネルギー磷酸結合の生成機序及びその磷酸転移作用の両
段階に阻害的であることを物語る。次のナイトロミンが無機 P^{32} が FAD への介入を促進し
たということは FAD、FMN とアデニール酸系との交渉が高等動物では酵素化学的に判然と
していない現在としては、(i) FAD が好気性磷酸化に緊要な役割を演ずること、(ii) ナイト
ロミンは無機 P^{32} の FAD への介入を捕縛することを示している程度である。また、前述の
アルカリ性フォスファターゼをナイトロミンが促進するという事実との相関々係等、FAD、フ
ォスファターゼをめぐる問題は今後の研究課題である。

附 議

横井鉄夫：Nitromin による Cholin-oxydase の抑制が competitive であるという事に何か実験的な根拠がありましょうか。われわれは不可逆的なものではないかとの疑を持っておりませんが。

吉沢康雄：1) Paperchromatograph よりの Counting の方法 (elute せしや)

2) Spot の detect は?

3) Dnp に付する Exp の例数

清水俊雄：Paper を 1.0 cm 間隔に切り、これを銅の窓の下におき型の如くガイガー管で計測した。

桜井氏へ：従来 Nitrogen mustard についてもいわれていることでありますので、そのような検討をしませんでした。

162. Nitromin (N. M. O) の吉田肉腫細胞に及ぼす影響

徳山英太郎, 溝田 成 (国立東京第一病院外科)

Effect of Nitromin on the Yoshida Sarcoma.

HIDETARO TOKUYAMA, SHIGERU MIZOTA

癌の化学療法は 1892 年 Coley に初まり、以来種々試みられた。N. M. O は N. M の誘導体で石館教授によって作られた制癌物質であり、その毒性は N. M の約 1/10 である。その作用機序は旺盛な腫瘍細胞の核分裂の阻止にあるとされ、静止状態にある腫瘍細胞に如何なる作用を及ぼすかについては未だ報告を見ない。われわれはこの点を検討した。腫瘍細胞は遊離の状態であつ細胞の均一な吉田肉腫を利用した。接種後 4 日目の白鼠を使用、対照を入れ 5 組とし、各組 3 匹、それぞれ 2, 1, 0.5, 0.1 mg の N. M. O を 1 回に腹腔内に注入し、3, 6, 12, 24, 48, 72 時間毎に腹水を取り、塗抹標本を作り、乾燥させないで直ちに Carnoy 氏液に固定、Papanicolaou 染色を行った。この方法により Giemsa 染色では困難であつた核小体を極めて鮮明に染色することができた。この標本を炭素弧燈を使用、均質な白紙上に映写し、細胞体、核、核小体の輪廓を 1 個ずつ正確に 1 枚の標本より無選択に 100 個宛描写し、これを切り抜いて微量天秤で秤量し、その重量より容積を換算した。その結果は次の如し。(1) N. M. O の吉田肉腫細胞数に及ぼす影響。対照と比較して各濃度において、また時間的には 24, 48 時間に減少し推計学上有意である。(2) N. M. O の吉田肉腫細胞の容積に及ぼす影響。時間の経過と共に細胞体は著しくその容積を増加する。要因分析により濃度においては 2.1 mg、時間的には 24, 48 時間に顕著である。これをわれわれは膨化と呼んでいるが、N. M. O により起る一つの特長の変化と考える。(3) N. M. O の腫瘍細胞核の容積に及ぼす影響。対照に比し核も著明に膨化する。これは N. M. O の作用点が静止の細胞においても核にあることを物語るものである。濃度においては 2.1 mg、時間においては 12, 24, 48 時間に著明である。(4) N. M. O の核小体の容積に及ぼす影響。核小体も同様膨化作用を受けるが細胞体及び核と異なり 2 mg の最高濃度の時のみ推計学的に有意である。(5) N. M. O の核対細胞体、核小体対核の比容積に及ぼす影響。比容積は著明な変化を示さないが高濃度の時に一時的に多少の増加を示す。(6)

腫瘍細胞，核，核小体の度数分布。以上は 100 個の平均値をとって論じたので，ここにそれら個々の間の分布を検討した。すなわち細胞の膨化の極点に達する頃に不偏分散 σ も一番大きく表われることが明らかとなった。(7) 細胞学的観察。細胞体，核容積の著しく増大する時期においては **Chromatin** ははなはだしく難染色性を呈し，核網が不明瞭化し，更に融解の像が著しく，小球状に細胞体内に飛散している像が目立つ。われわれはこれを油滴状核融解 (**tropfige Karyorrhexis**) と呼んでいる。更に **Feulgen** 染色により核酸を追求した。対照においては顆粒状に濃染したが，48 時間後には著しく難染を示し，顆粒の消失，核小体の不明瞭化が認められる。すなわち **DNA** は減少するものと思われる。(8) 化学的分析。**N.M.O** が核酸に作用するとすれば核酸中の **P** が如何なる変動をするかを見るため，腹水の単位体積中の **P** を **Youngburg** 法によって定量した。3 例とも時間の経過と共に増加が認められた。腫瘍細胞中にある **P** は細胞数の減少と共に当然減少すべきであるが，**N.M.O** によって破壊されて細胞外に出た **P** が腹水中に移行蓄積すると考えれば，その増加は容易に理解できる。

結論：(1) **N.M.O** は腫瘍細胞体，核及び核小体を著しく膨化させる。ことに核においてははなはだしい。この作用は 2 mg, 1 mg の高濃度使用例で注射後 24, 48 時間に著明である。(2) 腫瘍細胞の膨化する時期に染色質は難染を示し，**Feulgen** 染色による核酸の紫色顆粒状染色は減少し，核の崩解する像が明らかである。すなわち **N.M.O** はすでに静止期の細胞も破壊する作用が著明であることが証明できた。(3) われわれは最近胃癌例に 800 mg の **M.N.O** を静注し，その組織標本に同様な組織像を見ることができた。

163. ナイトロゼンマスタードの生物学的妊娠反応及び

絨毛上皮腫に及ぼす影響 品川信良，中島正己，田口圭太

Inhibitory Influence of Nitrogen Mustard upon the Biological Pregnancy Test (the Toad Semen Excretion Test) and on the Chorionepithelioma

SHINRYO SHINAGAWA, MASAKI NAKAJIMA, KEITA TAGUCHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroasaki University

It is very possible that nitrogen mustard and its derivatives have some inhibitory influence upon the sexual glands besides on the malignant tumors. The authors reported the marked inhibitory influence of nitrogen mustard on the biological pregnancy test, which has never been described before in the relevant literature. At the same time the present paper deals with the inhibitory effect of nitrogen mustard upon the chorionepithelioma, estimating the biological units of the **chorionic gonadotrophic hormone (ch. g. h.)** excreted in the urine of those patients according to the technique of the toad semen excretion test.

1) The study of the authors showed that the semen excretion test on the toad was markedly inhibited by the pretreatment with nitromin (methylbis-beta-chlo-

roethyl-amine-N-oxide hydrochloride). The animals pretreated with nitromin over 4-5mg in toto did not react on the 2 BU (bufo units) of the ch. g. h., but on the 5-10 BU reacted and excreted the semen into the urine.

The animals used in this study were the male *Bufo vulgaris japonicus*, weighing from 160 to 280 g. Nitromin was administered directly into the heart of the toad using freshly prepared aqueous solution 1-7 days before the injection of the extract of the ch. g. h. The extract of the ch. g. h. was obtained from the urine of a patient suffering from the hydatidiform mole by means of the alcohol precipitation and the units contained in it was biologically determined previously. The extract of the ch. g. h. was diluted in distilled water and injected into the lymphatic sack of the toad. The experiments were done mainly from September to October of 1952, before the hibernation of the toad.

There was no microscopically discernible change between the testes of the toad before and after the administration of nitromin 4-5mg. (The testis of one side was removed just before the treatment with nitromin and that of the other side removed after the injection of nitromin and of the ch. g. h. several days later. All these testes were examined histologically and cytologically. The paraffin sections and the smear preparations from the cut surface of the testes were stained with hematoxylin-eosin, Van Gieson, Feulgen, Giemsa and periodic acid-Schiff.)

2) 5 cases of the chorionepithelioma treated with nitromin, methylbisbeta-chloroethyl-amine hydrochloride (MBA) and estrogen were described (Table). The inhibitory effects of nitromin and MBA upon the chorionepithelioma were not always necessarily remarkable, however, the curves of the urinary ch. g. h. of those patients did run parallel in general with the clinical findings. There is a case which remained uncured and died after the administration of nitromin 1,500mg showing the gradual increase of the urinary ch. g. h. (Case 1). On the other hand there is a case, in which the vaginal metastasis disappeared and the excretion of the urinary ch. g. h. changed into negative after the use of nitromin 150mg alone (Case 2). But the latter might be a case of spontaneous cure of so-called **chorionepitheliosis externa**.

By the use of nitromin 200-350mg in toto, neither the sign of abortion nor the decrease of the urinary ch. g. h. was found in two pregnant women, who needed artificial abortion because of the pulmonary tuberculosis (Cases 6 and 7).

Summary. 1) The inhibitory influence of nitrogen mustard (nitromin) upon the biological pregnancy test (the toad semen excretion test) has been described. The detailed mechanism of this phenomenon is not well known.

2) 5 cases of the chorionepithelioma treated with nitrogen mustard and estrogen are reported. The authors estimated the biological units of the chorionic gonadotrophic hormone excreted in the urine before and after the treatment.

(文部省科学研究費による)

Table. Inhibitory Influence of Nitrogen Mustard upon the Chorionepithelioma

Case No.	Name and age (Years)	Diagnosis*	Total dose	Amounts of urinary chorionic gonadotrophic hormone (bufo units)		End result
				Before the treatment	After the treatment	
1.	E. F. 25	Chorionepithelioma malignum (metastases in lungs, liver etc.) ^{*)}	MBAO : 1,500mg Estrogen : 600,000 iu.	500	1,000 20,000	Died while under the treatment
2.	K. T. 32	Chorionepitheliosis externa vaginae ?	MBAO : 500 mg	50	(—)	Surviving without recurrence over 10 months
3.	S. T. 22	Chorionepithelioma ?	MBAO : 450 mg Estrogen : 1500,000 iu	200 500	(—)	Surviving without recurrence over 8 months
4.	Y. K. 44	Chorionepithelioma malignum uteri et vaginae*	Estrogen : 300,000 iu.	50,000	2,000 (—)	Died after 6 months because of recurrence in brain etc.
5.	O. K. 32	Chorionepithelioma* (mola destruens malignum)	MBA : 10 mg	200,000	250,000 330,000	Died while under the treatment
6.	R. N. 36	Pregnancy of IV. month	MBAO : 200 mg	4,000	4,000	Artificial abortion because of pulmonary tuberculosis
7.	K. T. 21	Pregnancy of VI. month	MBAO : 350 mg	200	200	Artificial abortion because of pulmonary tuberculosis

* : The diagnosis was established histologically.

MBAO : Methylbis-beta-chloroethyl-amine-N-oxide hydrochloride,

附 議

木 村： 妊娠モルモットにナイトロミンを注射致しますと流産を起して来ます。胎盤が生理学的に腫瘍と考えられること、また胎盤は血液に浮遊していること、から考えて胎盤を構成している細胞の腫瘍化した悪性絨毛上皮腫に、ナイトロミンが作用するだろうことは推測されるし、またホルモンの増減もあらうことも推測される。私は、この考えのもとで、悪性絨毛膜上皮腫の腫転移にX線と併用して治療した例を経験している。

中村晃一： ナイトロミンの注射に際し、人間及び犬において異常の精子の生ずる率が増加すること及び相当度の組織学的変化が睾丸に生ずるので *maus* の繁殖に対する影響を調べて見たところ次のようになります。

♂, ♀, ♀♂ に *prokg* 5 mg 連日 10 日間及び *prokg* 50 mg 1 回腹腔注射をおのおの 30 対以上に行った結果

① 受胎率は ♂ に注射した方が影響は大きく (9.6% の危険率) ♀ に注射した方では対照と差はなし。

② 妊娠中に注射した場合は初期に注射したものには影響は大きく、胎児の死亡、消失が見られ、後期に注射した場合には ♀ に注射した例とほとんど同様。

③ 生児の数は 対照 13 対 6.3 匹

♂ に注射 14 対 4.8 匹

♀ に注射 13 対 5.7 匹

④ 育児率は ♀ に注射した方が影響は大きく、

⑤ 畸型は 3 代を通じて見た 10 組では対照との差異は認められなかった。

164. 肺臓癌のナイトロミン療法について

福留 徹 (熊本大学勝本内科)

On the Treatment of Pulmonary Cancer with Nitromin.

TORU FUKUTOME

近年肺臓癌は次第に増加し、喀痰の Papanicolaou 氏染色による癌細胞の検出はその診断をより確定的ならしめ、更に治療の面においてもナイトロミンを使用した二、三の報告が見られる。

私も最近喀痰中に癌細胞を証明してナイトロミン療法を行った肺臓癌の 3 例を経験したので報告する。

第 I 例は 58 歳の男子で、昨年 5 月頃より咳嗽はなはだしく、多量の悪臭ある喀痰と、時に悪寒を伴う発熱を主訴として当内科に入院した。

胸部レ線所見は右肺門部にやや薄い陰影を認め、その下方に腫瘍を思わせる均質性のやや隆起した辺縁明確な陰影、それに連続して帯状に拡がった無気肺の像及びその右側方に蜂窩状の気管支拡張の像が見られる。

喀痰は Papanicolaou 氏法により反復検査し、入院 5 週後の喀痰に遂に癌細胞を証明し得た。気管支鏡検査の結果、右下葉気管枝入口部において腫瘍を認め、その試験切片の組織学的所見から本腫瘍が基底細胞癌なることが判明した。

経過は第 2 週よりナイトロミン静注を開始、毎日 50 mg、静注 26 回、全量 1300 mg を使

用し、自覚的に症状の改善が認められたが白血球減少のため、一応中止した。2週後に症状再び増悪したのでナイトロミン静注を行い、同時に気管支鏡検査を施行したが著変は認めなかった。よって私はナイトロミンの気管内注入を試みた。すなわち初回 12.5 mg, 次で 25 mg, 40 mg, その後は毎回 50 mg を 5 cc の 20% 葡萄糖液に混じて計 5 回 127.5 mg を注入した。一般症状特に咳嗽及び喀痰の著減が認められ、静注に比し副作用極めて少なく白血球減少も軽度であった。また試験切片においては組織学的に癌細胞の壊死像を認め、同時にまた喀痰内癌細胞は核が濃く染りかつ丸くなり原形質は壊れて萎縮像が認められた。

第Ⅱ例は45歳の女子で昨年2月頃より咳嗽が起り11月に特に頻発するようになって入院した。胸部レ線上右肺下部に小手術大の辺縁明確な腫瘍を思わせる陰影を認めたが、気管支鏡検査では異常を認めなかった。しかし Papanicolaou 氏法により喀痰内に癌細胞を証明したのでナイトロミン療法を行った。すなわち計 145 mg を4回に亘り静注したが、頭痛、悪心、嘔吐等の副作用はなほだきため、その後は気管内注入のみを行い16回に亘り計 620 mg を注入した。主訴とする咳嗽は著しく軽減し、注入時の一時的不快感以外に副作用はほとんどなく、白血球減少も軽度であった。

第Ⅲ例は51歳の男子、昨年8月より咳嗽頻発し9月より時に悪寒を伴い発熱を来すことがあり、12月には粘稠な血痰を咯出するようになったので当内科に入院した。胸部レ線上、右肺門部より側方に拡がった手術大瀰漫性で中等濃度の円形陰影を認め、その辺縁は不鮮明である。気管支鏡検査では左下葉気管支入口部における閉塞像以外に異常を認めなかったが入院2週目の喀痰中に Papanicolaou 氏法により癌細胞の疑大なる細胞を検出した。本例においては上述の如く気管支閉塞像を認めたのでナイトロミン使用は静注のみによった。すなわち11回に亘り計 550 mg を静注したが全身倦怠感と食欲不振はなほだきため、一応静注を中止し輸血を行いつつ経過観察中である。

総括：(1) 肺癌における喀痰内癌細胞の証明は Papanicolaou 氏染色法が用いられるようになって以来広く注目されるようになり、米国では Farber 等の詳細な発表があり、わが国でも最近2~3の報告が見られる。私は上述の3例において癌細胞を検出し、内2例は気管支鏡では腫瘍を認めていない。このことは肺癌の診断に当っては喀痰内癌細胞の検索が気管支鏡検査と共に重要であることを示すものといえよう。

更に第Ⅰ例において見られた癌細胞の形態学的変化は単に本法が診断上のみならず、治療経過観察上にも有力な参考資料となることを思わせる。なお第Ⅲ例においては23回51枚の標本中6枚に疑わしい細胞を検出したに過ぎないが、これは本例が気管支閉塞を有したその喀痰が特に著しく粘稠なるため塗抹に際して細胞を破壊することの多かったのによるものではないかと思われる。

(2) 肺癌のナイトロミンによる治療についてはその報告も幾つか見られるが、いずれも静注

によるものであった。ナイトロミンの局処注入については田坂氏の腫瘍組織内、大槻氏の胸腔内または腹腔内注入の報告があるが気管内注入の報告は未だ聞いていない。私は上述の3例中2例においてナイトロミンの気管内注入を試み、一般症状の改善を認め、更に静注に比較して副作用は確かに少なく、白血球減少も軽度であることを識った。しかも第Ⅰ例において気管内注入後の腫瘍切片及び喀痰内癌細胞に壊死像または崩壊萎縮像を見たことはそれが直ちにナイトロミンの奏効を示すものではないとしても興味あることと思われる。

附 議

宮地 徹： 第Ⅰ例および第Ⅱ例のその後の経過はいかがででしょうか。

福留 徹： 第Ⅰ例においては患者が来院せざるため注入5回にして中止したが、その後2カ月目の胸部写真では腫瘍の増大が見られた。

第Ⅱ例においては患者が非常に Nirvôse で注入時の不快感を嫌ったため16回にて注入を中止した。胸部写真上は入院時とほとんど変りなく一応軽減していた咳嗽がやや増加して来た。

165. 悪性腫瘍の治療、特にナイトロミン及び TEM による治療について

小山善之, 熊取敏之, 武正勇造 (国立東京第一病院内科)

Treatment of Malignant Tumors, especially with Nitromin and TEM.
YOSHIYUKI KOYAMA, TOSHIYUKI KUMATORI, YUZO TAKEMASA

昨年の本学会においてわれわれはナイトロチェンマスタード (HN2) 及びナイトロミンによる悪性腫瘍の治療成績を報じたが今回はナイトロミン静脈内注射療法その他内服療法及び TEM 治療について報告する。投与方法はナイトロミン静脈内注射で1回 30~50 mg を、同内服では 35 mg または 50 mg を1回または2回に分けて与え、TEM は病状に応じて 0.5 乃至 5 mg を早朝空腹時に頓用させた。投与総量はナイトロミン静脈内注射で 100~1350 mg、同内服で 75~1060 mg、TEM は 2.5~64 mg で、白血病を除いた症例では白血球数が 3000 前後に減少するまで治療を継続した。症例はいずれも手術適応外の悪性腫瘍乃至白血病である。ナイトロミン静脈内注射例は 26 例でその疾患は肺臓癌 5 例、胃癌 5 例、食道癌 2 例、肝臓癌 4 例、膵臓癌 2 例、癌性腹膜炎 2 例、乳癌再発 1 例、喉頭癌 1 例、子宮癌 1 例で、その他多発性骨髄腫、慢性骨髄性白血病及び急性白血病各 1 例である。一時的に効果のあった者は 10 例で肺癌 3 例、胃癌 2 例、膵癌、癌性腹膜炎、乳癌、多発性骨髄腫、慢性骨髄性白血病の各 1 例である。内著効を奏した者が 3 名あり、頭蓋骨転移を伴った肺癌、右上腕骨末端転移及び右癌性肋膜炎を伴った再発乳癌例及び慢性骨髄性白血病である。現れた効果は肺癌で咳嗽減少、血性胸液の透明化及び次いで起った吸収、胸痛、頭痛、腰痛(いずれも骨転移による)の消失等あり、噴門癌で燕下障碍の消失、膵癌で腹部腫瘍の縮小、癌性腸痙の閉鎖、全身状態の改善、2.2 kg の体重増加、癌性腹膜炎で血性腹水の透明化、滯溜速度の遅滞等を見、再発乳癌では血

性胸水の吸収, 呼吸困難の恢復(当初は起坐呼吸), 咳嗽の消失, 胸部レ線像の改善, 上腕骨転移巣の骨破壊の停止並びに骨の新生及び右肘関節運動の完全な恢復(後当初は関節運動全く不能)を見, 多発性骨髄腫では胸痛, 肋骨, 腰部の疼痛軽減したが, 末期のため充分量を与えない内に死亡した。著効を奏した肺癌と乳癌再発例の緩解期間はそれぞれ3カ月及び5カ月であった。

TEM すなわち Triethylene melamine は 2:4:6-tris-ethylene-imino-1:3:5-triazine で **HN2** の作用基である ethylene imine 基を3個有するものである。当初は静脈内注射が行われたが後内服でも同様の効果があることが判ったのでわれわれは専ら経口的に投与した。症例は肺癌3例, 肝癌, 胃痛, 慢性骨髄性白血病, 慢性リンパ性白血病, 白血病様反応を呈したリンパ肉腫症, ホヂキン氏病及び細網肉腫症の各1例計10例で, 内慢性白血病及びホヂキン氏病で明らかな効果を見た。すなわち肝及び脾腫, リンパ腺腫の縮小, 末梢血中白血球数の減少, 幼若細胞の消失, 骨髄像の改善等で現れ緩解期間はホヂキン氏病で初回15mg投与後2カ月, 第2回10mg投与後今日まで4カ月, またリンパ性白血病では今日まで8カ月を示し, 骨髄性白血病は中途よりウレタンを併用し目下治療中である。なお興味あることは肝癌の1例で1日量0.5mg宛総計7mg投与により肝腫縮小し体重は18日間に6.2kgの増加を示したが治療終了後間もなく退院, 伊豆大島に帰ったので, その後の状態を観察できなかったで判定を保留した。

この如く **TEM** が内服で奏効するので次にナイトロミンを経口投与した。症例は慢性骨髄性白血病3例と脾腫1例で, 後者を白血病の1例は嘔吐のため内服を中止し静脈内注射に移行したが, 他の白血病2例中1例は後述の如く著効を奏し, 残りの1例も目下治療中で奏効しつつある。

これら三療法時の副作用は骨髄機能抑制の他食欲不振(ナイトロミン静注7例, 同内服3例, **TEM** 2例), 悪心(12例, 3例, 4例), 嘔吐(6例, 2例, 1例), 全身倦怠(3例, 1例, 1例), 頭痛(4例, **TEM** 1例), 熱感, 胸痛, シビレ感, 眩暈, 便秘(ナイトロミンで各1例), 口内炎, 衄血(内服で各1例), 出血性素因(**TEM** 1例)等が見られた。すなわち頻発する副作用は三者間に共存し大差がない。なお悪心, 嘔吐等は投与後数時間で来るのでナイトロミンを就寝前に投与したりビタミンB₆の併用で一部の者で阻止乃至軽減することができたが, 副作用のため治療を中止した者は各々2例宛あった。これら三療法を慢性骨髄性白血病患者で比較するとナイトロミン静注例は50mg10日間で急速に末梢血中の白血球数及び幼若細胞減少し, 脾及び肝腫著しく縮小, 骨髄像も改善され尿中尿酸排泄量の増加を示している。ナイトロミン内服例も50mg10日間で同様の変化を見, **TEM** 内服例は総計20mg余で同傾向を示した。また尿中尿酸排泄量をこれら三療法と **HN2** 療法とで比較すると, **HN2** では急激に上昇する高い山を画き早期に旧に復するが, ナイトロミン静脈内注射及び **TEM** では緩かに上昇する

曲線を置き遅れて旧に復している。これは HN2 が急速に作用するのと従って治療期間が短かったために起った違いと考えられる。

附 議

大原幸彦： TEM 使用経験を追加する。私共は TEM をホジキン氏病、巨細胞肉腫、肝臓癌、急性小骨髄芽球性白血病、慢性骨髄性白血病の 5 例に使用した。効果は発熱に対して認められたほか、著明なものではなかった。副作用は私共の例では認められなかった。なお慢性骨髄性白血病では TEM 中止後、ナイトロミンに切替えたが、10 万前後の白血球はナイトロミンにより 6000 程度となり、血液像、肝、脾腫においても著明な改善をみた。腫瘍自体に対する効果は、TEM はナイトロミンに劣ることを知った。

鈴木龍蔵： ナイトロミンの副作用に関してわれわれの教室ではシアニン系感光色素（プラトニン）を使用して良好なる結果を得ている。すなわち初め副作用のためにナイトロミンが使用出来なかった症例にプラトニン 50 r を用いたところ更に大量の使用が可能となった。われわれは現在常に併用して使用している。

小山善之： Remission の期間はナイトロミン静注例で著効のあった肺癌例で 3 カ月、乳癌再発例で 5 日、慢性リンパ性白血病の TEM 療法では 9 カ月後の今日再発の微なし、慢性骨髄性白血病でナイトロミン肉眼例は 2 カ月後の今日再発の様様なし。

166. Nitrogen Mustard N-oxide の臨床的研究（続報）

田坂定孝, 新田実男, 大谷 彰, 内山 貢 (千葉大学田坂内科教室)

Further Clinical Study on Nitrogen Mustard N-Oxide.

SADATAKA TASAKA, JITSUO NITTA, AKIRA

OTANI, MITSUGU UCHIYAMA

昨年著者等は本学会において主として悪性腫瘍 30 例に対して Nitrogen Mustard N-oxide を使用し、その臨床成績につき報告したが、その後 16 例を加え 46 例に達しているが今回はそのうちから興味ある問題につき報告する。

1) 痛腫に対する問題 臨床的に胃痛と診断されたもの 9 例に対して使用した経験では 30~50 mg 1 週間前後の使用で悪心、食欲不振、時に嘔吐等の副作用を呈するもの多く、長期に亘る充分な使用が困難であり、従って効果も明瞭でない。著者等が嘗て Tris (β -chloroethyl)-amine を使用した時ほとんど例外なく胃症状を来したが、これに対し線学的に胃粘膜の萎縮を認めたのであるが、本剤においてもなお病的な胃粘膜に加わる侵襲が考えられ、これに対し著者等はビタミン B₆ の投与、コカインの内服、鎮静剤の事前投与等を行っているがなお根本的な研究が望まれる。その他食道癌、直腸癌等消化管の癌腫に対しても一般にこの種副作用が他の悪性腫瘍の治療の場合に比して多いように思われた。

組織学的に明らかに癌腫と診断されたものに対して他学的に効果を確認したものについては、昨年本学会において陰莖癌の手術後リンパ腺転移を起し一側下肢の著しい浮腫と激しい疼痛に悩まされていたものが、N-oxide の使用により著効を収めた例につき報告した処であるが、今回は癌性肋膜炎に対して明らかに効果を認めた例について簡単に報告する。本例は昭和 24

年乳癌の診断のもとに左乳房及び左腋窩腺の剔出を行ったが、27年1月頃より咳嗽を訴えるようになりレ線撮影により左肋膜炎の診断を受け入院したが、当時左側頸部から左鎖骨窩リンパ腺は指頭大のものから米粒大のものを多数を認め、その一つの切除標本をみると蜂窠状を呈せる腺癌の像を示し、また一方肋膜穿刺液は血清であり、沈査の鏡見所見としては赤血球多数を認めこの中にリンパ球に混じて印環細胞、核分裂を示せる巨大細胞を多数認め、結局乳癌の切除手術後の残遺巣より再発せる癌性肋膜炎の診断を下し N-oxide の治療を行った。すなわち最初の1回のみ 30 mg、以後1日おきに 50 mg、10回総計 480 mg を使用した。その間自覚的副作用はなくむしろ食欲の亢進、気分の恢復、一般状態の改善をみ、体重も増加し、血液像にも変化は認められなかった。使用後胸腔穿刺を行ったが、最早肉眼的に血性ではなくなり、沈査所見ではリンパ球が主であり、使用前の巨大細胞は著しく減少している。左頸部リンパ腺、鎖骨窩リンパ腺も縮少を来し再度行った切除標本をみると癌細胞の変性、すなわち核の濃縮、破壊を来したものが認められかつ結締組織の増殖が目立っていた。

2) 腫瘍内直接注入の問題 著者等はさきに実験的に Tris (β -chloroethyl)-amine をマウスの果糖肉腫に直接注入した成績にもとづき体表面の腫瘍に対し、人体に対しても試み効果を挙げたが、N-oxide についても症例によっては有効な治療法であることを経験している。今その1例について述べる。組織学的に Lymphogranulom の診断を受けたものであったが右側頸部より右鎖骨上窩にかけて拇指頭大のものから鳩卵大の腫瘍が互に癒合し、全体として手拳大の腫脹を来していたが、これに N-oxide 30 mg を 5 cc に溶解し週 2~3 回、10 回計 300 mg を直接注入した処著しい縮少効果を認めたのである。なお本例は白血球の減少もその他不快な副作用もなかったが時に注入の翌日に 38°C 前後の発熱をみるがあった。この問題については教室の内山が精細な研究を行っているが、腫瘍の崩解による発熱物質の血中への移行を考えてよからう。

3) Tris (β -chloroethyl)-amine との比較の問題 従来のマスタードに比して N-oxide がその性格を異にすることは各方面から報告されているが、著者等は縦隔洞腫瘍(組織学的に細網肉腫と決定されている)に対し、昭和 23 年より治療を続け今なお健全である 1 例につき、この問題について報告する。その経過中第 1 回目には Tris (β -chloroethyl)-amine 17 mg を使用し劇的效果を取めたが、10 カ月後の再発に対して Diethyl-(β -chloroethyl)-amine 25 mg を使用したが最早効果なく、レントゲン照射により漸く縮少を認めたが更に 15 カ月後の再発に際しては N-oxide を 6 日間に 220 mg を使用し、今回はレ線学的にも第 1 回目と同様極めて速効的な縮少効果を示し、強烈な乾性咳嗽を始めとする自覚症も霧散したのである。しかもこれだけの効果を示しながら第 1 回目マスタード使用時と比較して血液像その他各種検査成績の上で著しく副作用の少ないことを確認したのである。

167. 腫瘍温度に関する研究 (第2報)

内山 貢 (千葉大学田坂内科)

Studies on Tumor Temperature. Report II.

MTSUGU UCHIYAMA

著者は瀧沢系果糖肉腫マウスに対しナイトロミン、アドレナリン及び非病原性 *Pseudomonas fluorescens* 複合多糖体分割 (T.T.G.) を投与した場合の腫瘍内温の変化を周辺部皮下組織温、健康皮下組織温、大腿外側筋温及び直腸温と比較した結果は第 11 回本学会総会に報告したが、その後人体腫瘍温の測定を行い、かつ動物実験として果糖肉腫マウスに対し P^{32} 投与を行った場合の変化を観察したので今回その結果を報告する。

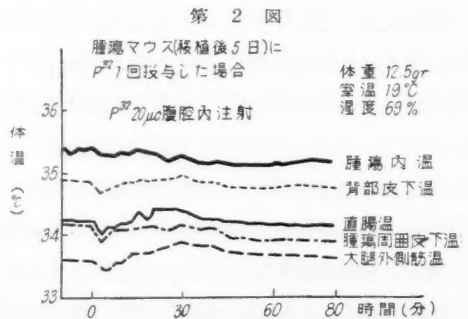
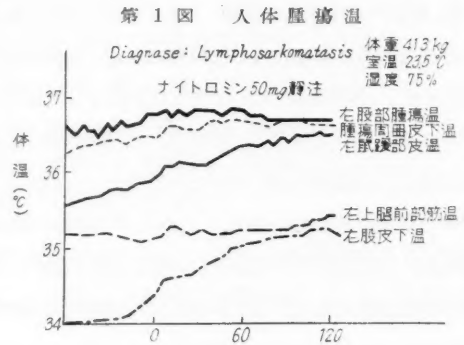
〔I〕 人体腫瘍温 代表例として Lymphosarkomatosis の場合を述べる。上述の診断で入院している患者の約雞卵大に腫大した左股部腫瘍内温、該腫瘍周囲皮下温並びに健康部組織温として左鼠蹼部皮温、左股部皮下温及び左上腿中央前面の筋温を熱電気的方法で測定した (第1図)。

腫瘍内温は近傍の健康組織温及び腫瘍周囲皮下温に比し温度高く、健康組織温は平滑な線で示されるに対し腫瘍内温は比較的動揺を示す。このことは腫瘍発育増殖の旺盛な一面を示すのではないかとと思われるのである。

ナイトロミン投与： この患者にナイトロミン 50 mg 静脈内注射を行うと皮温、皮下温は投与前より示した温上昇を経続し筋温はほぼ一定しているに対し、腫瘍内温は注射後 20 分までは温動揺を継続しているも、60 分より幾分下降傾向を示し、75 分で注射前値より 0.05°C 低値となり以後動揺性全く消失して一定となった。

このことはナイトロミン投与により腫瘍組織が生活力ある程度抑圧せられた結果ではないかと考えられる。

〔II〕 動物実験 (1) 腫瘍マウスに P^{32} 1 回投与の場合： 第2図の如く移植後第5日の果糖肉腫マウスに対し、 P^{32} 20 μc 腹腔内注射を行うと腫瘍内温、腫瘍周囲皮下温、直腸温、背部皮下温及び



大腿外側筋温共注射直後軽度の下降を示し、腫瘍温を除く各部温度は 5 乃至 10 分で恢復し以後直腸温、筋温、背部皮下温は軽度ながらも上昇傾向を示すにかかわらず、腫瘍内温は注射後 20 分で 0.2°C の下降を示し試験前値への恢復は認められなかった。

(2) 再度投与の場合：前記の腫瘍マウスに移植後第 9 日に P^{32} $10\mu\text{C}$ 腹腔内注射を行うと腫瘍内温及び筋温は直後一時的上昇が認められるが以後各体温共下降を開始する。この場合腫瘍内温の下降は直腸温その他の温度に比較し下降程度が幾分なりとも強いことが観察せられた。

このことは P^{32} が腫瘍に対しある程度撰別的に作用する現れの一つと考えられる。

むすび：(1) 人体腫瘍温は周囲健康組織に比し高温でありある程度の動揺を示す。(2) ナイトロミンは温の面から観ても腫瘍組織の生活力に対し抑圧的に作用する。(3) P^{32} は腫瘍内温を撰別的にある程度下降せしめる。

168. 子宮頸癌の国際分類に対する日本案と年次報告機関の

設置について 八木日出雄 (岡山大婦人科)

Japanese Modification to the International Classification (1950) of Carcinoma of the Cervix Uteri and the Japanese League of Annual Report on the Results of Treatment. HIDEO YAGI

子宮頸癌の治療成績を相互に比較し易からしめるため国際連盟の保健部癌委員会放射線分科会において 1929 年に頸癌進行度の臨床分類を定め、各自はこれに従って取扱材料を整理することとし、かつ治療成績を満 5 年後の遠隔成績としてこの委員会に報告する機関を設けた。この分類は頸癌を臨床的に 4 期に区分するもので「国際分類」と称せられる。1937 年にこの中一部を修正したが更に 1950 年にアメリカにおいて修正案がつくられた、以上 3 案共に何れも放射療法のみについて考慮されたもので頸癌治療には手術は最早過去の遺物となるべきものの前提に立っている。この案を手術療法を行う流派から見ると適当と思えぬ点がある。欧米では頸癌の治療にはかつて Wertheim 氏根治手術が試みられたが、その成績が放射療法と同様な程度であることが判明すると同時に次第に廃止せられ、今日では一部の手術派を除いてほとんど放射一点張りとなっている。しかるにわが国ではなお頸癌患者の約 3 分の 1 は手術によって治療せられ、ことに岡林術式は Wertheim 式に比較にならぬ位良い成績を挙げ、148 題に筆者が報告した如く放射療法よりも I, II 期においては優れている。このような理由から、日本産科婦人科学会では 1952 年第 4 回総会の機会に子宮癌委員会を結成し、この国際分類に対する検討を行い次の如くこれを修正した。

第〇期 Carcinoma in situ 及び同様な状態 (この第〇期に癌統計に入れず別に取扱う)

第 I 期 癌が頸部に局限している。

第 II 期 a. 癌が頸部を超えて浸潤するが未だ骨盤髄には達していない。b. 脳内蓋に癌のあ

るもの

第Ⅰ期 a. 癌が骨盤髄に達したもの b. 癌が膣の上 1/3 以内を侵すもの

第Ⅳ期 a. 癌が膀胱または直腸を侵すもの b. 上記の限界を超えて拡大するもの (アメリカ案では第Ⅱ期 b. が膣の下 1/3 までには及ばぬものとし, 第Ⅲ期は下 1/3 を侵すものとなっている)

これはⅠ, Ⅱ期を主として手術可能度としⅢ, Ⅳ期は主として不可能度となる上に好都合である。従って治療成績を手術, 放射に区分して報告するにも都合がよい。

なお, 日本産科婦人科学会では広く会員に呼びかけて, この分類により 1953 年度より治療成績を整理し, 1959 年よりその永久治癒率を前記委員会に報告する計画を発表した所, 今日までにすでに全国 32 病院から加盟の申込を受けた。従って 1959 年よりはこれら報告を総合整理して, 日本における子宮頸癌の治療状況を世界に報告しうることとなった。

なお, 子宮頸癌は第Ⅰ期における治癒率が非常に優れているから, 早期診断, 早期治療の啓蒙運動を行う必要もあり, 委員会は学術的協議の外にかかると cancer campaign をも行わんとしている。なお日本産科婦人科学会では各方面の援助を得て子宮癌啓蒙映画「女の十字架」を本年度に完成したことを附記する。

169. 腫瘍増殖の量的測定およびその化学療法への應用

芝野新一, 宮地 徹, 寺島 寛, 松尾晴夫, 植村富士男, 石田博明

Quantitative Measurement of the Growth of Ehrlich Ascites Carcinoma
and its Application to Chemotherapy of Tumor. *

SHIN'ITI SHIBANO, TORU MIYAJI, HIROSHI TERASHIMA, HARUO
MATSUO, FUJIO UEMURA, HIROAKI ISHIDA

(Department of Pathology, Osaka University)

Concerning the measurement of growth of transplanted tumor a number of methods have been elaborated such as weighing of enucleated tumor or body weight of tumor-bearing animal, planimetry of tumor, survival time and so on. Although counting of tumor cells under hemocytometer has been added since ascites tumor was introduced, it was our impression that we should have more accurate and objective way to measure the growth of tumor. Present paper deals with combined physical and chemical method of measurement and its application to chemotherapy of tumor which have been developed in our laboratory.

Material and method. Japanese stock mouse was intraperitoneally inoculated

* Part of this work has been carried out at the Ben May Laboratory for Cancer Research of the University of Chicago (Director: Charles B. Huggins) by one of the authors (T. M.) during the tenure of his fellowship at the University of Chicago School of Medicine, and he is grateful to Drs. Charles B. Huggins and Paul Talalay for their advices, and to Mr. William Bradford for his technical assistance.

with a known number of Ehrlich ascites carcinoma cells, and sacrificed after certain days. Injecting 3 cc of ammonium and potassium oxalate mixture intraperitoneally, ascites fluid containing tumor cells was removed, and the number of tumor cells was counted using hemocytometer. A portion of ascites was inserted into a hematocrit of Wintrobe type and was centrifuged at 3,000 r.p.m. for 15 minutes until no change of the height of packed cells was confirmed.

After making a smear and centrifugation the amount of the ascites was measured. It was then washed with saline solution three times, and its amount of desoxyribose (DNA) and ribose nucleic acid as well as phosphor was determined according to Schneider's method.

Result. As mentioned in another paper presented at this meeting from our laboratory, Ehrlich carcinoma in general grew as an ascites tumor without noticeable solid tumor in the peritoneal cavity, and the measurement of growth of Ehrlich carcinoma was focussed on ascites form. At first the amount of DNA per cell was determined and found to be $1.46 \text{ DNAP} \times 10^{-6} \text{ rg}$. It was also found that the amount of DNA in ascites tumor could be interpreted as the number of tumor cells with the consideration of differential count of the smear of the ascites, because it was noticed that DNA content of total ascites, hematocrit and counted number of tumor cells matched well and served as a good criterion to measure the growth of ascites tumor.

Since these facts were established the same technic was extended to a subcutaneously transplanted tumor. In this case the enucleated tumor was weighed and the total DNA content of the tumor was determined except a weighed thin slice of tissue saved for histological examination. Although a necrotic tissue was usually found in the tumor enlarged to a certain size and the weight of tumor was not always consistent with the amount of DNA, the DNA determination revealed as good indicator of the growth of tumor.

In view of these results it was felt advisable to use this technic to study the effect of chemotherapy. For this purpose a couple of known compounds such as cortisone and nitromin were examined. As illustrated, those compounds showed a remarkable effect as an inhibitor of Ehrlich carcinoma growing as ascites or solid tumor.

Summary: As a method to measure the growth of tumor, particularly of Ehrlich ascites tumor, determination of DNA amount, counting of the number and hematocrit of tumor cells were carried out and found satisfactory for this purpose. The same technic was extended to a solid tumor, and applied to evaluate the effect of chemotherapy.

170. 各種薬物の吉田肉腫に対する増殖阻止作用 (第5報)

特に鉄化合物の吉田肉腫に対する作用について

六城雅彥 (東京大学田坂内科)

Screening Test of the Chemical Compounds which Inhibit Yoshida Sarcoma (V), With Special Reference to the Action of Iron Compounds Against Yoshida Sarcoma. TSUNESHIGE ROKUJO

塩化第二鉄液の腹腔内投与による前処置で吉田肉腫の増殖を阻止し、 B_{12} の併用で生存期間を延長せしめ得ることは昨年発表したか、今年はその作用機序を中心に実験を行った。

体重 80~150 gm の白鼠を使用し、鉄化合物は 10 mg を 0.5 cc の蒸溜水に溶解もしくは懸濁し、腹腔内注射を行った。塩化第二鉄液前処置の場合は投与後 3~5 日目に吉田肉腫の腹腔内注射を行った。

B_{12} の併用は昨年に引続いて塩化第二鉄単独前処置の場合と比較したが、生存期間の延長は各例で種々異なっているが、平均して著しく延長しないので鉄の増殖阻止作用に本質的に関与するというよりは、大量の鉄投与による肝障に対し効果があるものと考えられる。フィリチンより鉄を遊離する作用のあるビタミン C やその他ビタミン B_1 及び B_2 の併用は塩化第二鉄の増殖阻止作用に変化を与えない。

塩化第二鉄の増殖阻止作用に対する微量重金属塩併用の効果を観察するため各種重金属塩を 5 r 及び 10 r の割合で 1~2 回併用したが、醋酸コバルトは阻止作用を幾分減弱し、硫酸亜鉛、硫酸マンガン及び硝酸ニッケルは阻止作用にほとんど影響を与えず、ピナジン酸アンモニアは腹水中の腫瘍細胞の増殖を最後まで阻止するが、生存期間は塩化第二鉄単独の場合と変りない。この群中に最初から腹水中の腫瘍細胞の増殖が阻止されない数例があり、そのいずれにも肉眼的に肝の脂肪変性が認められた。

塩化第二鉄液に苛性ソーダを加え、水酸化鉄の沈澱を作り、その上清を pH 7.4 に調製し、また沈澱を何回も水洗して蒸溜水に懸濁せしめ、その両方について増殖阻止作用を観察したが、いずれにも全く増殖阻止作用を認めない。くえん酸鉄アンモニアは増殖阻止作用を示さないが、鉄イオンを解離する鉄明礬には阻止作用を認める。

塩化第二鉄及び B_{12} 15 r を腹腔投与して 5 日後の白鼠の肝及び脾について、1 日量肝 3 gm 相当または脾 0.5 gm 相当の抽出物を移植 3 日後より連日腹腔投与をした。生理的食塩水でホモゲナイズした遠心上清、この遠心上清を 30°C まで加熱し凝固蛋白を除去した液 (フィリチン分割)、100°C 3 分間加熱し凝固蛋白を除去した液及び減圧濃縮したアセトン抽出液については最初の場合を除き増殖阻止作用を認めない。最初の場合は肝または脾の細胞も含み毒性強く、炎症性変化も著しいので特異的な増殖阻止作用とは認められない。

馬脾より得た 1% フィリチン結晶含有生理的食塩水は腫瘍移植 72 時間後に 0.3~0.5 cc 腹

腔注射すると著明な増殖阻止作用を示し、3日以上も阻止作用が続くが、生存期間はあまり延長しない。この際腫瘍細胞は減少するが、多核白血球は増加する。フィリチンは生体で唯一の3個の不對電子を有する鉄の化合物で、この鉄が増殖阻止作用に関与するものと想像し、フィリチンに苛性ソーダを作用せしめて得た3個の不對電子を有する鉄の水酸化物を蒸留水に懸濁して、移植3日後より連日投与したが阻止作用は全く認め得ない。また同じく3個の不對電子を有するアルカリ性メトヘモグロビン及びアルカリ性ヘマチンにも阻止作用を認め得ない。しかるにフィリチン結晶液は常に阻止作用を示す。フィリチンの結晶を得るには硫酸カドミウムを使用するが、数回の透析によりてもフィリチン結晶よりカドミウムは除去できない。よって微量の硫酸カドミウム液を投与したところ、著明な阻止作用を示した。この場合フィリチン結晶の場合と異なり、腫瘍細胞及び多核白血球が共に減少し、肝は肥大し硫酸銅投与の場合と似ている。硫酸カドミウムを使用しない粗フィリチン液は全く阻止作用を示さない。ゆえにフィリチン結晶の増殖阻止作用は共存する微量のカドミウムが主なる原因と思われる。

鉄化合物の吉田肉腫に対する増殖阻止作用は現在までのところ鉄イオンに解離し得る物質を投与した場合のみ有効であり、イオンに解離し難い鉄化合物にはその作用は認められない。またビタミン類や他の重金属塩の微量併用も本質的には影響を与えない。塩化第二鉄を腹腔投与した場合、7日後位までは移植した腫瘍の増殖は阻止されるので、鉄イオンそのものの作用ではなく体内で何か有効な鉄化合物に変化するものと考えられる。昨年報告した肝障害の場合の実験及び肝障害があると思われた場合増殖阻止効果の減弱が認められた例等より、鉄の増殖阻止作用の発現には肝機能の関与も考えられる。

171. 吉田肉腫に及ぼす Nilblau sulfat の影響について

三村文男, 浜口精一, 藤木恒男 (京都府立医科大学病理学教室)

On the Effect of Nile Blue upon the Yoshida Sarcoma.

FUMIO MIMURA, SEIICHI HAMAGUCHI, TSUNEO FUJIKI

篠崎 (1937) は Brown-Pearce 家兔癌の組織培養液中に種々の生体染色色素を混じてその組織発育に及ぼす影響を観察し、Nilblau sulfat (以下 NS と略称) に最も著明な抑制効果を見出した。

われわれは吉田肉腫の化学療法を試みるにあたって、肉腫細胞の腹水中の状態が組織培養に類似している点に著目し、吉田肉腫腹腔内移植ラッテに NS „Grübler“ を腹腔内注射し、対照動物と共に比較観察してその影響をみた。

実験方法 実験動物として健常な 100 g 前後のラッテを用いた。吉田肉腫の移植に当っては、移植後 5~6 日の腫瘍腹水を 2~3 匹のラッテから採取して生理的食塩水で約 4 倍に稀釈し、0.5 cc ずつ実験動物の腹腔内に注射した。NS は 1% 水溶液として腹腔内に注射した。

実験成績 1. 10匹のラッテを半数ずつ A, B 二群に分ち、吉田肉腫移植後第4日から A 群に1回 2mg ずつ NS を隔日に注射し、B 群を対照動物とした。全例移植陽性でかつ全例が死亡した。移植後の生存日数は、A 群各 14, 11, 11, 11, 14 日（注射回数はそれぞれ 6, 4, 4, 4, 6 回）（ただし動物番号順、以下同様）に対し、B 群 10, 11, 14, 10, 10 日であって注射による差違を認め難い。しかし剖検所見では対照動物がすべて広範囲に腹腔内の浸潤と腫瘍形式とを来すに比して、A 群ではそれがやや軽度であった。

2. ラッテ 23 匹を A (5), B (8), C (10) の三群に分ち、A 群には移植後第1日から毎日 5mg を、B 群には第5日から毎日 5mg、第4回から隔日 2mg を注射し、C 群を対照動物とした。全例死亡し、移植後の生存日数は A 群 9, 6, 4, 5, 3 日（注射回数それぞれ 6, 5, 3, 4, 2 回、ただし1例のみの第6回注射は 3mg）、B 群 9, 6, 10, 9, 9, 7, 10, 9 日（注射回数それぞれ 3, 1, 4, 3, 3, 2, 4, 4 回）、C 群 6, 9, 7, 8, 9, 13, 11, 5, 2, 9 日であって、この場合も B, C 群の注射による差違を認めず、A 群の生存日数にむしろ短縮が認められた。剖検所見において、A 群の腹腔内は NS のために青藍色に強く着色し、腫瘍組織の浸潤が著明に抑制せられ、腫瘍形成の傾向はほとんどみられなかった。B 群にあっても浸潤乃至腫瘍形成は可成り抑制せられていた。これに反し C 群のみでは各例に強度の浸潤乃至腫瘍形成がみられた。ただし C 群中 2 日で死亡した 1 例は腹水の出現を見ず、剖検所見も移植陽性でなかった。A 群で 3 日後に死亡した 1 例も腹水の出現を見ず、剖検所見においても浸潤を全く見なかったが、肝の *Cysticercus* 寄生はなほだしく、肝機能不全のため NS に他のものほど堪え得なかったものと思われる。

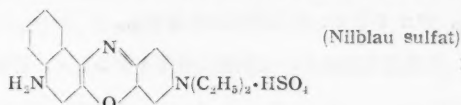
3. 腹水中の肉腫細胞に対する NS の作用は、移植後第4日のラッテに NS 2mg を腹腔内注射して、時間的経過を追った細胞学的所見によれば、注射後 30 分ですでに肉腫細胞が減少し、Giemsa 染色で原形質が硝子様に透明化し、不整形になって膨大したものが随所に見出され、それらが漸次原形質の溶解とともに 6 時間後には裸核の状態となるに到る。核は当初から幾分大きくなり、染色性がやや低下しつつ裸核またはそれに近い状態で小破片に分れて消失する。原形質が傷害されずに核の著明な変化を見たものはなく、原形質が非常に膨大していても核が破壊消失していたものは稀に見出されるのみであった。

原形質の透明化しなかった細胞は 30 分後は極くわずかであったが、全体が幾分縮小した感じで濃染状態を続け、2 時間以降漸次その数が増加して 24 時間後には回復に近づく。好中性白血球の出現は 1 時間後に始まり、4 時間で漸く盛となり、24 時間前後に減少する。

総括及び考按 吉田肉腫腹腔内移植ラッテに NS を腹腔内注射したところ、生存日数の延長を見なかったが、対照動物に比して腹腔内の腫瘍浸潤並びに腫瘍形成が著しく抑制せられた。腹水中では肉腫細胞は主として原形質が傷害をうける。

化学療法としてははなほだ不満足な結果ではあるが、NS は排泄が速かで毒性もはなほだし

くないので、他の療法との併用により治療成績を良くする可能性があると思われる。今後は作用機序を他の療法と比較考察して考えを進めて行きたいと思う。



172. ナイトロゼンマスタード N-オキシドの効果増進に関する 実験的研究, 特に Cyanin 系色素, V. B₁₂ 及び葉酸との併用

について 松井幸民, 加納守男 (南大阪病院, 大阪医科大学病理学教室)

Influence of Cyanin Dyes, Vitamin B₁₂ or Folic Acid on the Effect of Nitrogen Mustard N-Oxide.

KOMIN MATSUI, MORIO KANO

シアニン系感光色素ルミン並びにプラトニン, 抗悪性貧血因子の V. B₁₂ 及びフオリックアシッドを併用することによりナイトロゼンマスタード N-オキシド (製品名ナイトロミン) 単独使用により生ずる血液像, 造血組織に及ぼす影響を如何なる程度に緩和乃至は抑制し得るかを家兎を用いて実験的に検した。

すなわち 3 頭をもって 1 群となし各群共にナイトロミンを毎日 2 mg/kg 宛静注し, 第 1 群はナイトロミン単独使用, 第 2 群は感光色素ルミン 15 r, 第 3 群は感光色素プラトニン 15 r, 第 4 群は V. B₁₂ 15 r, 第 5 群は葉酸 5 mg を併用 28 日間にわたり連用し 1 週毎に血液像, 並びに肝臓機能検査を実施した。

すなわち赤血球数, 白血球数, 血色素量, 血小板数, 末梢血液像, 出血時間, 凝固時間, 空腹時血糖値, チモール涵濁試験, 血清総蛋白量, アルブミン量, グロブリン量, 尿蛋白, 糖定性試験, ウロビリノーゲン反応の 15 項目に亘り慎重なる検索を行った所, 次の如き興味深き結果を得た。

- 1) 赤血球: 単独使用群と併用群との間に著変を認めない。
- 2) 白血球: 第 1 群においては使用後 1 週間にしてすでに著明なる減少を見 2, 3 週後においても漸減しつつあり, 4 週後においては使用前の約半数に減少しているが, 他の併用群では白血球の減少は極めて軽度乃至はほとんど認められずことにプラトニン併用群ではむしろ漸増の徴がある。
- 3) 血色素量: 第 1 群においては 3, 4 週後に減少しているが, 他の併用群では 1 週後に減少, 2 週後よりやや増加する。
- 4) 末梢血液像: 単独使用群では仮性エオチン白血球が著るしく増加するに反し, 併用群では淋巴球が増加し, 仮性エオチン白血球はむしろ減少している。更にプラトニン, フオリアミ

ン併用群では幼若型が出現している。

5) 空腹時血糖値：単独使用群が最も強く減少し、ルミン、プラトニン併用群では極めて緩慢に減少す。更に V. B₁₂, フォリアミン併用群では増加する。

6) チモール潤濁試験：単独使用群において数値の増加が著るしく、肝臓機能障碍の高度なることを示している。

7) 血清総蛋白量：単独使用群において減少が著るしい。

8) 血清アルブミン量：単独使用群においてやや増加し、他の使用群では減少の傾向にある。

173. 「ナイトロミン」の毒性の研究——「ナイトロミン」毒性 に対する Cystein の影響について

石館守三, 櫻井欽夫, 吉田富三, 佐藤 博, 松井英一, 今村 博

(薬理研究会研究所, 東京大学医学部病理教室)

Studies on the Toxicity of "Nitromin".—Interference of Cystein upon Nitromin Toxicity.

MORIZO ISHIDATE, YOSHIO SAKURAI; TOMIZO YOSHIDA, HIROSHI
SATO, EIICHI MATUI, HIROSHI IMAMURA

前回の報告で「ナイトロミン」の致死量は 30 mg/kg とした。その後実験方法、観察期間等種々検討し多数動物について実験した結果を報告する。

A) 腹腔内注射 ① 無処置ラッテ 60 頭 (1 群 6 頭) 使用。130 mg/kg；大部分数時間内に死亡す (即死)。120~110 mg/kg；一部分 1 日以内に死亡。大部分数日中に死亡。100~80 mg/kg；大部分数日中に死亡。70~50 mg/kg；一部分数日中に死亡。

この結果を按ずるに、注射後時間 12~24 以内で死亡する直接死は、この場合意味がない。NM 系物質は持続的作用強く、2 昼夜位までは大した変化なしに経過し、更に 2~3 日中に猛烈な下痢、痙攣を起して、またこのため高度の衰弱を起して死亡する。これは大体 1 週間以内に死ぬが、この間に回復したものは 1 週間をすぎてもほとんど死なない。このため致死量の観察期間は 1 週間にしなければならないことが判った。この 1 週間の致死量は第 1, 2 表の如くである。以前の 30 mg/kg はかくの如く訂正しなければならない。

② 吉田肉腫腹腔内移植ラッテ 60 頭に対して行った。成績は大体 ① と同様である。かくの如き大量投与実験では、薬量の差に対する細胞学的作用の差は認められない。1 週間生き残った動物の腹水中の腫瘍細胞はほとんどみられず、動物の生命は延長するが大部分のものはその後再発腫瘍細胞のため死亡する (17~53 日で腫瘍死。現在まで (90 日) 3 頭生存中)。

B) 皮下注射 無処置ラッテ 48 頭 (1 群 6 頭) 使用。100 mg/kg 以上は大部分数時間以内に死亡 (即死)。本実験においては衰弱著明なるも下痢は極めて稀であり、また即死をまぬがれたものはほとんど大部分回復する。

C) 経口投与 無処置ラット 30 頭 (1 群 3 頭) 使用。110~100 mg/kg ; 55~72 時間で死亡。90~50 mg/kg ; 60~120 時間で大部分死亡す。最高 110 mg/kg まで実験を行ったが即死はない。40 時間の頃より 20 mg/kg に対するまで、高度の下痢を起してくる。

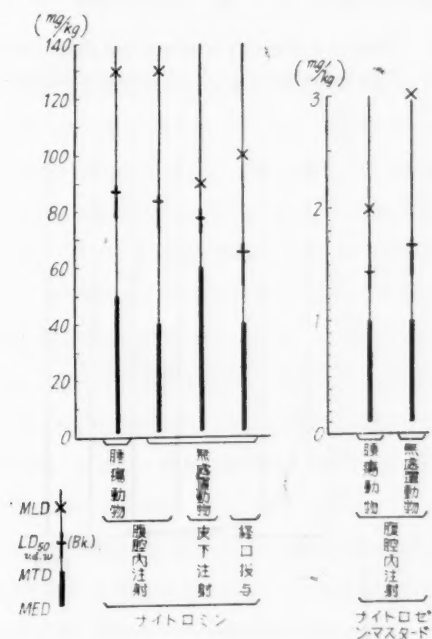
次に「ナイトロゼンマスタード」と比較するために実験を行った。

D) 腹腔内注射 ① 無処置ラット (1 群 6 頭)。30 mg/kg にならなければ即死しない。20~16 mg/kg ; 注射後 10 分で涙、唾液、鼻汁の分泌高まり次で痙攣を起し 15~20 時間で死亡す。15~12 mg/kg ; 48 時間まで大した変化なくその後猛烈な下痢を起し全身スレネズミと

第 1 表 「ナイトロミン」と「ナイトロゼンマスタード」との毒性の比較

mg/kg	ナ イ ト ロ ミ ン				ナイトロゼンマスタード	
	腹 腔 内 注 射		皮下注射	経口投与	腹 腔 内 注 射	
	腫瘍動物	無 処 置 動 物			腫瘍動物	無処置動物
MLD	130	130	90	100	2	3
LD ₅₀	83.4±5.1 (86.7)	79.5±5.3 (83.3)	76.1±2.7 (76.7)	60.5±6.7 (65)	1.34±0.1 (1.42)	1.55±0.15 (1.67)
MTD	50	40	60	40	1	1
MED	1		2.5	2.5	0.1	

LD₅₀ : Van den Wården, () 内 Behrens Kårber.



MLD : 最少確実致死量

MTD : 最大耐量

MED : 書少有効量

なり、はなはだしきは脱肛を起すものさえ出てくる。72時間前後で死亡。2 mg/kg；大部分上記の如くにして死亡。1 mg/kg；48時間後、下痢のためヌレズミとなるが1週間以内に回復し死亡したものはない。

② 吉田肉腫腹腔内移植ラッテ 成績は前者とほとんど同様である。

吉田肉腫を腹腔内に移植し上記のそれぞれの実験の場合の最少有効量を検査した。すなわち薬量を段階的に稀釈し1回注射により細胞学的に「NM 効果」が明らかに認められる最少の値をとった。第1表に示す通りである。これによると「ナイトロミン」は「ナイトロゼンマスタード」に比し安全使用(適用)範囲がきわめて広く、化学療法係数は著明に増大している。

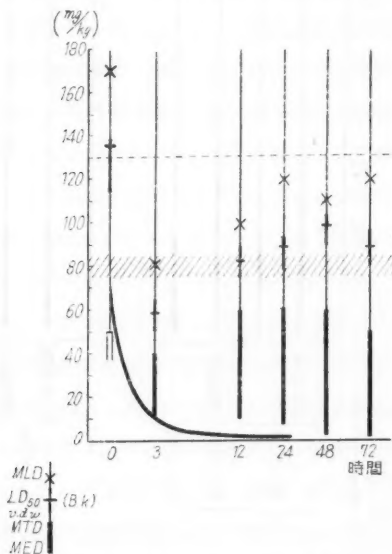
临床上 Cystein は「ナイトロミン」の白血球減少をおさえられるという報告がある。これを検討するため、多量の Cystein を動物腹腔内に注射し、Cystein は (pH 6.5~7.0 に調製) その直後及び一定時間後にその動物にナイトロミンを注射して毒性がどのように変ずるかをみ

第2表 「ナイトロミン」に対する「チス테인」の影響

時間 mg/kg	0	3	12	24	48	72
MLD	170	80	100	120	110	120
LD ₅₀	126.5±11.5 (135)	57.2±5.7 (58.3)	80.8±6 (81.6)	85.6±6.6 (86.3)	95.4±4.6 (98.3)	87.8±7.2 (88.3)
MTD	50	40	60	60	60	50
MED		10	10	7.5	2.5	1

時間： Cystein (pH 6.5~7.0) 投与後 Nitromin 投与迄

LD₅₀： Van der Wårder, () 内 Behrens Kårber.



曲線は腹腔内の Cystein 量を示す

た(第2表)。Cystein 注射後 12 時間で「ナイトロミン」を注射した場合はすでに Cystein の影響はみられない。一方 Cystein 注射後の腹水内の Cystein 濃度を隣タングステン酸法により時間を追って測定した結果、ほぼ 12 時間後に Cystein のほとんど全量が腹水中より消失することが明らかになった。従って毒性に与えた影響は「ナイトロミン」と Cystein の直接の化学反応による無効化に原因すると考えられる。しかしながら 3 時間の部で毒性が強くなってきていていること、さらに MED においては無効化的作用が 48 時間まで持続していること等が、「ナイトロミン」連用による白血球減少に対し Cystein がどのような影響を与えるかはにわかに判断できず。目下実験続行中である。(文部省試験研究費による)

174. ナイトロミンのラッテ正常細胞核分裂に及ぼす影響

皆瀬 明 (東北大学吉田病理)

Effect of Nitromin upon the Mitosis of Normal Cell in Rats.

AKIRA KAISE

ナイトロミンが正常細胞の核分裂に対する影響を検するため正常ラッテを用い、精原、精母細胞、小腸上皮細胞の核分裂及び白血球数について実験観察した。

1. 睪丸 睪丸を中央部で切断、正円形に切られた曲細精管内の精原精母細胞の分裂数を検査対象とした。細精管において、精原精母細胞のほとんど全部分裂像を示す場合、その細精管を 卍。ほぼ半数の場合を 卐。少数ながら分裂像のみられるものを + とした。各例毎に細精管の断面 100 個を検しその増減を観察した。正常睪丸 24 個の平均は、1 例につき細精管 100 個中、+ が 17.4 個、卐 が 4.5 個、卍 が 2.2 個、+卐卍 の合計は 22~29 個であった。

A. 一回投与試験 1) 1mg/100g, 1 回皮下注射、動物 100~150g, 12 頭、左睪丸を実験前に剔出、0.1% ナイトロミン水溶液を皮下注射し、3, 6, 9, 12, 24 時間後に 2 頭宛右睪丸を剔出、前者と比較観察した。投与後 6 時間で減少し始め、24 時間で最低値を示しほぼ半数に減少し、卍 はみられない。48 時間には + の増加あり回復の兆を認めた。

2) 10, 20, 30mg/100g, 経口投与、動物 100~150g, 12 頭に上記量を与え 1, 2, 3, 4 日後に同様の術式で 1 頭宛殺し、睪丸及び腸管(後述)を観察した。投与後 1 日で激減するがその程度は量差に一致する。2 日後に最低値、3 日後には投与量の差に一致して回復の兆がみられ、4 日後にはさらに増加する。かように睪丸の分裂像は回復の兆を示すも、かかる大量の場合には動物自休は薬物の中毒作用により衰弱、死亡するに至る。

B. 連続投与試験 1) 1mg/100g, 隔日皮下注射、動物 120~180g, 16 頭、各回の注射後 24, 48 時間に 2 頭宛睪丸を検し 4 回注射まで及んだ。毎回投与後 24 時間で分裂像をもつ細精管数の著明な減少と同時に同一管内における分裂数も減少を示し、48 時間後には両者共に多少の回復の兆を示した。しかし注射の回を重ねる毎に減少は前回より著しく、回復はそれ

に伴って弱く、結局4回注射後には最も強い減少を示した。

2) 1mg/100g, 長期間注射, 動物110~160g, 6頭, 投与方法を7日連注—7日休—7日連注—7日休—7日連注とし, 最終回投与後1日目に6頭の右睪丸を剔出, 以後3, 5, 7, 10, 14日目に1頭宛を殺し, 左睪丸及び腸管(後述)を比較観察した。1日後では+1個が3例, 0が3例。3日後に増加の兆を示し, 7日後にほぼ正常に回復し得た。この量の連続注射では動物個体にも影響はほとんどない。

2. 腸管 十二指腸, 空腸, 廻腸を輪状に切断し, 全周にわたる粘膜上皮細胞の分裂像数を檢した。正常の場合でも変動が著しく, 大体300~500個が正常範囲のようである。B. 2) 実験。分裂像数の変化は, 1日後にほとんど消失, 3日後にほぼ半数まで増加, 5~7日で正常範囲内に回復した。A. 2) 実験。1日後に著明に減少, 2日後に最低値, 3日後に10, 20mgでは回復の兆をみたが, 30mgではみられなかった。

3. 白血球 A. 1回注射, 1mg/100g, 100~120g ♀ 12頭。投与後3, 6, 9, 12, 24, 48時間を檢した。6時間より減少, 24時間で最低, 48時間で正常値に回復した。

B. 連続皮下注射 1) 1週間連注, 90~100g ♀ 12頭。毎日3頭宛檢した。投与回数を増す毎に漸次減少, 最終回投与後48時間で最低値, 3日後より増加を始め7日で回復した。2) 2週間連注, 120~150g ♀ 12頭。第8回注射後1日より2頭宛檢した。第2週目投与に入ってから減少は緩慢で, 最終回投与後48時間で最低値, 6日後に著明に増加, 10日で完全に回復した。

総括 ナイトロミンは正常細胞核分裂に対しても腫瘍細胞と同様に著明な影響を及ぼすが, 正常細胞にはよく回復する点が異なる。すなわち腫瘍の治療量長期投与では睪丸, 腸の分裂像がほとんどなくなっても, また白血球の高度の減少があっても, 一定の休止期間後には再び正常に回復し得る。動物自体は中毒死するような大量投与の場合にも, 細胞学的にはある程度の回復はみられる。(文部省科学試験研究費による)

175. 「ナイトロミン」の吉田肉腫及び腹水肝癌動物に対する経口

投與実験 佐藤 博, 皆瀬 明 (薬理研究会研究所, 東北大学医学部病理)

Oral Administration of "Nitromin" to the Yoshida Sarcoma and the Ascites Hepatoma Animals.

HIROSCHI SATOH, AKIRA KAISE

「ナイトロミン」の水溶液を胃ゾンデ(ビニール管)を用いて腫瘍動物(ラット)の胃内に注入する(ピンセットにて開口す)。1回量0.4mg/kg。動物は1日3回連日投与に耐え(対照80日間に最高163回投与), 中毒症状を起さない。すなわち下痢, 痙攣はないが時に実験の失敗による嚥下性肺炎を起すことがある。実験は吉田肉腫, 腹水肝癌(130系, 108系, 7974系)

について行った。実験方法は移植直後から治療を開始したもの、及び純培養後から処置をしたものと2群に分けた。有効実験総数209頭。内訳及び総投与回数は第1表の通り、その成績を生存率曲線で表わしたものが第2、3表である。

第2表は腫瘍の種類による検討である。

(A) 吉田肉腫 (対照; 1952年7月~1953年1月, 133頭, 薬理研) 純培養後より投与せるもの(Ⅱの実験)では約4日。移植直後より投与せるもの(Ⅰの実験)ではさらに2~3日の生命延長をみる。(B) (a) 腹水肝癌130系 (対照; 1952年8月~1953年2月, 54頭, 薬理研) 一般に生命延長著しく, 治癒率が非常によい。(B) (b) 腹水肝癌108系 (対照; 1950年8月~1953年2月, 124頭, 佐々木研) 5~10日位の生命の延長がみられる。(B) (c) 腹水肝癌7974系 (対照; 1952年9月~1953年2月, 46頭, 薬理研) (Ⅰ) では約3日の延長があるが(Ⅱ)では3~8日位延長することもある。

第3表は実験方法による検討である。これによると生存日数, 治癒効果にかなりの相違がでてくることがわかる。

以上の実験を総括するに, (イ) 移植後投与開始の時期が早ければ早い程効果がある。すなわち癌細胞の数が少ない時期より投与を開始すれば効果がある。このことは大体において共通の事実である。(7974系の如く効果の極めて少ないものもある。) (ロ) 使用した3系の腹水肝癌は形態学的性質, 生存日数等にはそれほど顕著な差は考えられないが, 上記実験をみると治療に対する効果にはかなり著明な差が現れてくる。この事実は人癌の治療の場合にも参考になることと考えられる。(文部省試験研究費による)

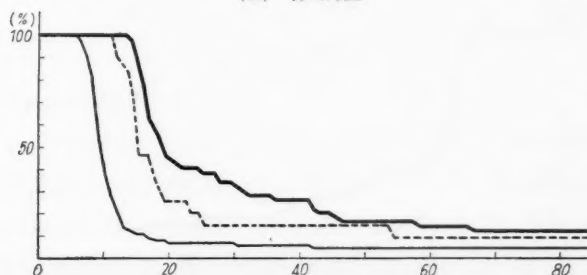
1) 本誌演題 133, 腹水肝癌の研究 (2) 梶原他 参照。

第1表 (数字左側は有効頭数, () 内は投薬回数を表す。)

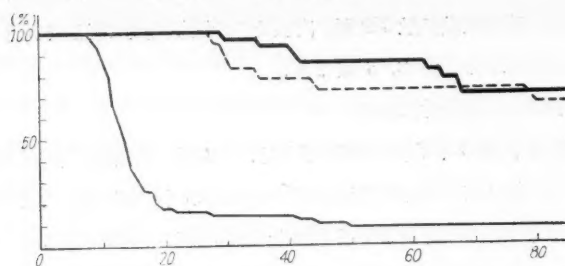
	(A) 吉田肉腫	(B) 腹 水 肝 癌		
		(a) 130 系	(b) 108 系	(c) 7974 系
(Ⅰ) 移植直後より投与	49 (18~153)	27 (18~125)	19 (49~150)	40 (21~121)
(Ⅱ) 純培養後に投与	19 (26~158)	18 (33~104)	19 (20~137)	18 (21~83)

第2表 腫瘍の種類による検討 (生存率曲線)

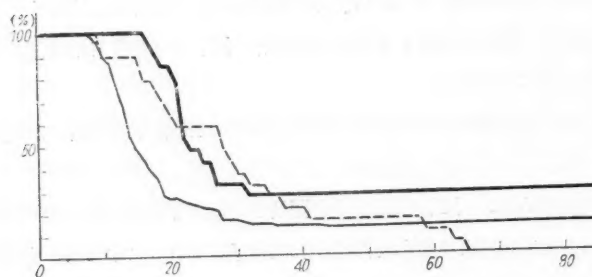
(A) 吉田肉腫



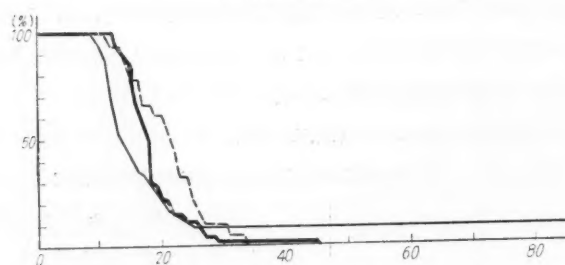
(B) (a) 130 系



(B) (b) 108 系



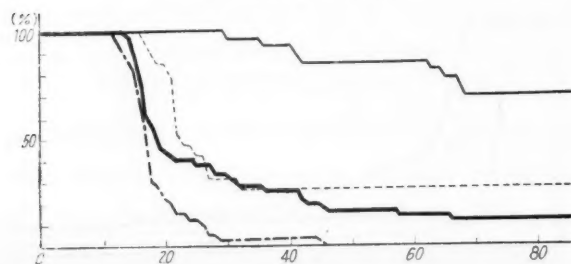
(B) (c) 7974 系



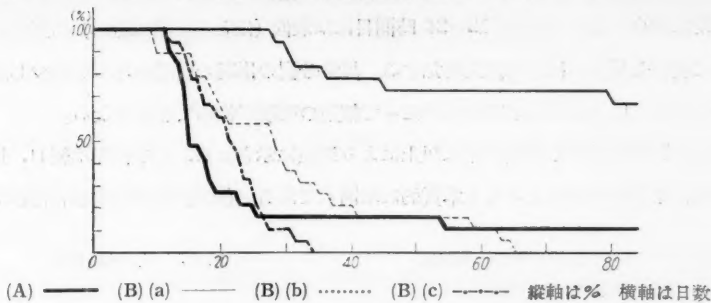
—— 対照 ——— (I) 移植直後より投与 ——— (II) 純培養後に投与 縦軸は% 横軸は日数

第 3 表 実験方法による検討 (生存率曲線)

(I) 移植直後より投与



(II) 紙培養後に投与



176. ナイトロミン投与後の吉田肉腫細胞分裂数の変動

皆瀬 明, 佐藤春郎 (東北大学吉田病理)

Changes in the Number of Mitosis of Yoshida Sarcoma Cells following Nitromin Treatment. AKIRA KAISE, HARUO SATO

Nitromin は吉田肉腫に対して著明な抑制効果を示すが、その作用機序を明らかにするため、次の実験を行った。吉田肉腫動物に経口的、腹腔内、皮下注射等種々な方法により Nitromin を投与、投与後における腫瘍細胞の核分裂像の変動を観察した。すなわち、投与後 6, 9, 12, 24, 48 時間後における各時期の細胞 2000 個中の正常分裂像、異常分裂像、巨細胞、破壊像等について数学的に比較した。

経口投与 (4 例) 1 mg

核分裂について：正常分裂像は投与後 6 時間ですでに著明な減少を示し、以後次第に減少、48 時間で最低値を示した。異常分裂は投与後 12 時間で少数出現、48 時間にはさらに増加し、分裂像のほとんど全部が異常分裂であった。すなわち正常、異常分裂の時間的相互関係は、6~12 時間までは正常分裂数の減少が著明で、12 時間より異常分裂がみられ、24 時間で著明に増加、48 時間にはほとんど異常分裂により占められる。(図 1)

巨細胞について 多倍数性腫瘍細胞と思われる巨大細胞の出現は、投与後 9 時間で少数みられ、12 時間で増加、48 時間後にはさらに多数の出現をみた。(図 2)

破壊細胞について 12 時間後に始めて出現、以後急激な増加を示し、48 時間後にはさらに多数のはほぼ全腫瘍細胞数の半数に及んだ。(図 3)

皮下 (1 例) 腹腔内 (2 例) 3 mg 注射。

両者の間に差異は全く認められない。投与後 3 時間ですでに正常分裂は著明な激減を示し、以後漸次減少、9 時間には最低値を示し (12 時間目測定なし)、24 時間後には 3 時間後とほぼ同程度の増加を示したが、この時期より異常分裂の少数の出現をみ、48 時間後には再び正常分裂の減少と同時に、異常分裂の極めて高度の増加がみられた。(図 4)

総括 Nitromin (1, 3 mg) の1回投与により, 吉田肉腫細胞の正常分裂像が6時間目からすでに著明に減少する。これが12~24時間目には最低(ほとんど零に近し)に達するが, これに続いて異常分裂像が出現し漸次増加する。異常分裂の出現と同時にあるいは少し遅れて巨細胞が出現する。巨細胞出現の時期にいたって細胞の破壊が極めて著明となる。

すなわち, Nitromin の抑制効果は以上により明瞭に示される, この作用は経口, 皮下, 腹腔内等いずれの投与方法によっても本質的には同じである。(文部省科学試験研究費による)

図 1. ナイトロミン投与後の腫瘍細胞
2000 個中の有糸分裂数

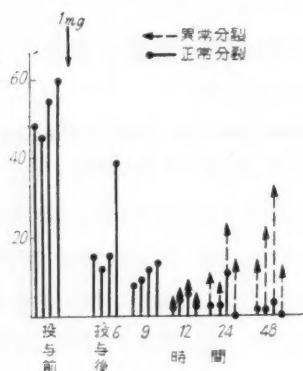


図 2. 全, 巨細胞数

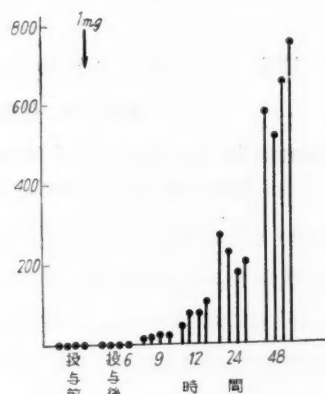


図 3. 全, 破壊細胞数

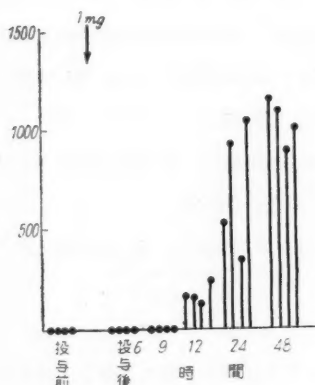
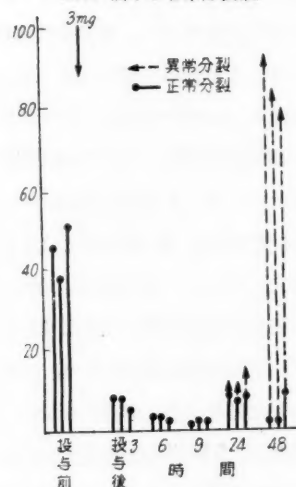


図 4. ナイトロミン投与後の腫瘍細胞
2000 個中の有糸分裂数



177. 腹水肝癌皮下移植結節に対するナイトロミンの抑制効果

有路智彦, 皆瀬 明, 小田島成和 (東北大病院)

Inhibiting Effects of Nitromin upon Subcutaneously Transplanted Solid Tumors of Hepatoma.

TOMOHIKO ARUJI, AKIRA KAISE, SHIGEYOSHI ODASHIMA

腹水肝癌をラッテ背部皮下に移植してできた結節に対するナイトロミンの抑制効果を検したのでこれを報告する。

肉眼的検査： 腹水肝癌腹腔内移植第5～7日目の純培養状態の腹水 0.05～0.1 cc をラッテ背部の皮下に移植，第5～7日目の，大きさ約大豆大 (10 mm×5 mm×3 mm) 程度の十分に実質性の結節に対し，1回量 10 mg/kg を主として隔日に腫瘍部から離れた皮下に注射(ラッテが中毒症状を起せば一時投与中止)した。第1群4，第2群7，第3群6，計17例について検した。各群にそれぞれ対照例1を配した。

1) 第1群4例中，1例 (N. 117) は中等度の効果あり，抑制の傾向を顕著に認めた。他の3例 (N. 116, N. 118, N. 119) は軽度に抑制しているが徐々に増大の傾向をとった。この群はラッテが幼若のためか3回注射後より下痢，衰弱がはなはだしく，以後投与困難となり，移植後12～13日で全部死亡した。

2) 第2群7例中2例 (N. 120, N. 125) は極めて著明に抑制効果を現し，N. 120 は注射3回総量 3.0 mg，後者 N. 125 は投与10回総量 7.5 mg，それぞれ投与開始8日目，28日目で完全に治癒消失した。N. 123 の1例は相当の抑制効果を認め，漸次緩慢に縮小したが，投与3回で暫らく注射を中止した所，漸次増大の傾向を示し開始後17日目では開始前の大きさより増大したので，再び注射を開始した所漸次縮小し，ほとんど痕跡に近いまでになったが肺膿瘍にて移植後54日，注射開始より49日目で死亡した。この結節の組織学的検査では全く結締組織性になっていて腫瘍細胞を認めなかった。残余の4例 (N. 121, N. 122, N. 124, N. 126) は中等度の効果を認めた。すなわち注射開始前またはそれ以下の大きさに抑制したにかかわらず，2～4回の注射で中毒症状はなはだしく，移植後9～19日で全部死亡した。

3) 第3群6例中3例 (N. 132, N. 133, N. 134) は極めて著明に抑制効果を示し，注射3～4回，総量それぞれ 3.2, 2.5, 2.4 mg，開始第20, 20, 19日目で完全に治癒消失した。他の3例 (N. 127, N. 128, N. 129) は全く縮小することなく前進的に増大し，対照例と全く同じ速さで増大を示したので開始第32日目 (移植後37日) にて殺した。

組織学的検査： 抑制効果を組織学的に追求するために，移植10日目，母指頭大以上 (約 10 mm×10 mm×5 mm) の結節に対し，21日間に10回，1回量 10 mg/kg，総量 11.0～15.4 mg 投与後72時間に結節を手術的にとり出して切片を作り検した (8例)。この実験は前回の実験の3～5倍大の結節になってから注射を始めたのであるが，8例中2例には肉眼的に著明

[GANN, Vol. 44, 1953]

な縮小がみられた。

組織学的所見として、各例に壊死が極めて強く、結締組織の増殖が著明である。さらに大型の倍數性と思われる巨細胞が多數認められ、しかも細胞數に比して極めて分裂像が少ない。以上の点は前回の實驗中、中毒死せる例についても同じである。

総括： 年癌学会總會において梶原が吉田肉腫を用いた皮下移植結節に対するナイトロミンの抑制効果について發表したが、その場合と根本的には全く同じ効果があると考えられる。また同總會において佐藤、有路、梶原が腹水肝癌の腹水におけるナイトロミンの抑制効果について發表したが、この皮下移植結節についても根本は同じことがいえると考える。すなわち結節中の肝癌細胞の分裂異常を来し、それが壊死崩壊し、そして吸収されて結締組織がそこに入れ換ると考えられる。

腹水肝癌皮下移植動物の生存日數はほとんどすべて 50 日以上に亘り、かつ腫瘍の潰瘍部から感染等のことがあり、生命延長効果の検討には實驗技術的に困難が多い。

(文部省科学試験研究費による)

腹水肝癌皮下移植結節のナイトロミンによる抑制効果成績

動物番号	性	注 射 開始日	Dose			生存日數	効 果	判 定
			1 回 量	回 數	總 量			
N. 116	♀	7 日目	0.6 mg	3	1.8 mg	13 日	軽 度	中 毒 死
N. 117	♀	7	0.6	3	1.8	12	中 等 度	中 毒 死
N. 118	♀	7	0.6	3	1.8	12	軽 度	中 毒 死
N. 119	♀	7	0.6	3	1.8	12	軽 度	中 毒 死
N. 120	♂	7	1.0	3	3.0	→	高 度	治 癒
N. 121	♂	5	1.0	2	2.0	9	中 等 度	中 毒 死
N. 122	♂	5	1.0	2	2.0	9	中 等 度	中 毒 死
N. 123	♂	7	0.3~1.1	11	6.8	54	高 度	治 癒
N. 124	♂	7	0.7	4	2.8	19	中 等 度	中 毒 死
N. 125	♀	5	0.6~0.8	10	7.5	→	高 度	治 癒
N. 126	♀	5	0.7	2	1.4	12	中 等 度	中 毒 死
N. 127	♂	7	1.2~2.0	7	11.2	37	効果なし	殺
N. 128	♂	7	1.3~2.0	7	11.7	37	効果なし	殺
N. 129	♀	7	1.1~2.0	7	11.5	37	効果なし	殺
N. 132	♂	5	0.65~1.0	4	3.2	→	高 度	治 癒
N. 133	♂	5	0.7~1.0	3	2.5	→	高 度	治 癒
N. 134	♂	5	0.7~0.9	3	2.4	→	高 度	治 癒

178. ナイトロミンによる慢性骨髄性白血病の一治験例

畔柳 繁 (癌研内科)

A Case of Chronic Myelogenous Leucaemia Treated with Nitrogen Mustard N-Oxide. SHIGERU KUROYANAGI

患者は28歳男。家族歴、既往歴とも特記すべきことなし。昭和27年5月中旬より微熱、食欲、不振、腹部膨満、圧迫感、全身倦怠感、少量の衄血があり同年8月20日入院した。

入院時所見 体格、栄養共に中等、皮膚可視粘膜は蒼白貧血状を呈し、心臓部に貧血性雑音聴取、両側鼠蹊淋巴腺の腫脹あり。腹部は膨隆、緊張し静脈怒張を認め、脾は著しく腫脹し臍下4横指に達す。腹水なし。肝は触れ難いが同部に圧痛あり。

血液像 血色素量 36%，白血球数 206,900，赤血球数 224×10^4 ，血小板数 555,520，網状赤血球数 5%，百分比では骨髓芽球 8.9%，前骨髓球 20.2%，骨髓球 7.2%，後骨髓球 14.4%，桿核 12.4%，分葉核 26.4%，好酸球 6.5%，好塩基球 1.1%，淋巴球 1.1%，単球 0.1%，赤芽球 1.3%，骨髓では骨髓性細胞 97%，内幼若型が 50.4% 占めていた。これに対し 27/V₅₂'より現在 (31/Ⅲ₅₃')まで7ヵ月余ナイトロミン (Nitrogen mustard N-oxide) のみを使用し治療を5クール行なったが、各クール共有効で緩解を来し、ナイトロミン使用総量は各クール共 1,000 mg 前後を必要とした。

総括 (1) 血液所見 血色素量：第1クールではやや増加したが、第2, 3クールでは減少、第4, 5クールともいづれも不変。各緩解期に入ると増加したが第4クール以後は不変。赤血球：第3クールまではほとんど血色素量と平行して増減し、第4, 5クールでは減少した。また不同赤血球症、変形赤血球症、多染性は終始認められた。血小板：第3クールまでは7クール開始と共に著しく減少したが、第4, 5クールではクール開始後も数日はなお増加し、そのあとで減少した。網状赤血球：第1クールでは増加したが、その後の各クールとも減少、消失し、緩解期に入ると出現した。白血球：第1クールでは、2日目より減少傾向を示したが、第2クール以後は数日乃至10数日は減少せず、かえって増加した。クール回数を重ねるに従って減少期日が後れる傾向があったが、第5クールでは比較的早く、7日目に減少した。また百分率では各クールとも骨髓細胞、淋巴球の減少、好塩基球の増加を来した。また好中球に毒性顆粒、空泡形成、核の濃縮、核の染色性の不良化等認められ、これらの変化は緩解期間中も認められた。骨髓像：第1クールでは赤芽球の著しい増加を認めたが、第2, 3クールではむしろ減少した。また前赤芽球、巨大赤芽球の出現もみられた。

(2) 脾腫 各クールとも著しくかつ同程度まで縮小 (左季肋下3横指) したが、緩解期を過ぎた頃には初診時に近い程度まで腫大した。

(3) 淋巴腺腫脹 第1クール以後今日に至るまで腫脹を来さない。

(4) 貧血治療の目的で輸血、還元鉄による鉄急突法を行ったが、前者では高熱、脾の腫大を来し、後者では緩解期には有効であったが、再発時には無効であった。

(5) 緩解期間 第1~3クールまでは大体約1カ月であったが、第4クールでは著しく短く約10日間であった。第5クール以後は目下観察中である。

(6) 副作用 1日 50 mg 1回ではほとんど認められなかったが、75~100 mg、および1日 50 mg 2回に増量した際には、注射後3~4時間して悪心、食慾不振、動悸、頻脈、頭痛等を訴えた。これら副作用に対して、ビタミン B₆ はある程度まで有効であった。

結論 慢性骨髄性白血病に対し、ナイトロミン (Nitrogen mustard N-oxide) は再発時にも有効であり、治療を繰返すことによってもナイトロミン耐性になることなく奏効するように思われた。

179. Nitrogen Mustard-N-oxide (ナイトロミン) の治療を行つた細網肉腫症の一部検例

川村弘徳、板野龍光 (奈良県立医科大学病理学教室)

An Autopsy Case of Reticulosarcomatosis Treated with Nitrogen Mustard-N-Oxide.

HIRONORI KAWAMURA, TATSUMITSU ITANO

臨床事項： 55歳，男，会社員。家族歴に特記すべきものなし。22歳時淋疾，23歳時湿性肋膜炎。昨年1月末胸腹部に神経痛様疼痛を，1カ月後腰部・下肢に倦怠感・牽引痛を訴え臥床。3月初旬腹部に数個の小腫瘍を形成漸次増大を来し，当時すでに尿閉・便秘あり，歩行は不能。17/IV 両下肢運動麻痺・汎発性皮膚腫瘍を主訴とし本学内科に入院す。入院時，胸・腹部皮膚に大小種々（直径2~4 cm）の腫瘍40数個あり。腫瘍は半球状に隆起し，硬度比較的軟，圧痛なく可動性。胸椎11~腰椎3に叩打痛。両下肢の弛緩性麻痺，上腹部に知覚過敏，臍以下に知覚鈍麻を認む。膝蓋腱・アヒレス腱反射消失，その他病的反射なし。30/IV ミエログラフィーを行い，腰椎3~4に造影剤の通過障害を認む。5月初旬複視・流涙あり，左眼球突出し眼科より左眼窩内腫瘍と診断さる。9/V 皮膚腫瘍の試験切除，18日よりナイトロミン (MBAO) クールを始む（18~21，23，27，30日，1回量50 mg，計350 mg）。腫瘍は漸次縮小し皮膚面に同高となり，色素沈着を伴い表面に皸を形成す。中止3日後再び腫瘍が色素沈着部及び周辺に発生し11/VIより再度 MBAO クール（11~14，16，17，19~21，23~26，28日，計700 mg）。腫瘍の多くは前記同様の消褪を取り，その他色素を残さず消失，あるいは弾力性硬結を残して消失したが，一般状態が次第に悪化し2/VII 死亡。MBAO 注射後軽度の嘔気・食慾不振あり。血液所見は入院時，赤血球数450万，白血球数9200，19/V 赤血球数241万，白血球数8300，MBAO 使用後白血球数は急速に減少し常に3000~3700を前後，30/VI には

110 万, 2100 に減少す。

試験切除部の組織所見：(胸部) H・E 標本では真皮層・皮下脂肪層に広汎な細胞浸潤あり。細胞は小円形, 原形質に Sudan III にて脂肪滴を証明し, その端は網状に伸び互いに唸合を営む。核も主として円形, 核分裂像少なく一般に変性高度。皮脂腺・汗腺は萎縮するも残留す。鍍銀標本では格子線維は異常に発達し, 繊細な線維は細胞及び核と密に接する。以上の所見は細網肉腫(網状型)に類似する。

剖検所見：腫瘍の存した部に一致し, 胸腹部に 1 錢銅貨大の色素斑 20 余個存し, 当該皮膚に硬結を認む。頸部・腋窩, 鼠ケイ部淋巴腺は各数個ソラ豆大に腫脹す。左右胸腔にはそれぞれ 600 及び 700 cc の稀薄血液を容れ, 左側は縦隔面, 右側は上葉後部が線維性に癒着す。右上葉に約 1 cm 径の空洞あり内容空虚, 壁は軽度肥厚し内面平滑。腹腔内異常液を認めず, 腸間膜淋巴腺は豌豆大までに多数腫脹。肝; 貧血状, 表面及び深層に粟粒大囊腫多数存在す。脾 210 g 癒着なし。廻腸末端において幅約 4 cm にわたり腸壁肥厚, 粘膜面に 3 個の潰瘍ありその縁は痙攣性, 底は汚灰黄色物にて被覆さる。脊柱は腰椎 2~4 の高さにおいて硬膜前面と癒着, 第二腰髄神経の背髄より分岐する高さに一致し, 硬膜は約 5 mm の厚さに肥厚す。その他両側に腎砂, 膀胱の肥大及び高度の動脈硬化症あり。

顕鏡所見：色素沈着部の真皮層・皮下脂肪層には腫瘍細胞が僅かに残存し, いずれも変性像が著明。上皮層の萎縮, 異常角化共に著しく色素沈着高度, 乳頭は扁平化す。真皮層は高度に線維化・硝子様化す。汗腺及び皮脂腺は多少萎縮するもほぼ正常像を呈す。各淋巴腺には円形乃至橢円形の腫瘍細胞と思われる細胞が多数存在し, 固有の淋巴腺構造を失い線維化また著明なり。腰髄硬膜の肥厚部及び廻腸潰瘍部に同種の腫瘍細胞を証明するほか, 腸潰瘍部底に軽度の結合織増加・格子線維肥厚及び硝子化を認む。脾は全般に貧血高度, 一部に充・出血あり, 濾胞は萎縮し中心動脈は軽度に硝子様化す。格子線維は増殖肥厚し, 脾髄細胞は極めて少なし。肋骨骨髓は高度に脂肪組織と化し, 細胞成分僅少なり。肝; 貧血及び細胞索の萎縮共に強く, 消耗性色素の沈着を高度に認む。小葉間結合織な軽度に増加し, 円形細胞浸潤あり。Sudan III 染色にて微細脂肪顆粒をビマン性に証明す。心; 鬱血・褐色萎縮高度。右肺; 空洞及び各所に線維化著しき結核性肉芽組織を認む。副腎皮質索状帯の幅狭く, 髓質に著変なし。睪丸の精細胞は強度に萎縮・変性す。

これらの所見によれば本腫瘍は病理解剖学的に原発巣の決定が困難であり, 細網肉腫症が多中心性に発生するとなす赤崎の説を支持する症例といえよう。また MBAO は効果が Nitrogen Mustard (HN₂) に匹敵し, 毒性が HN₂ に比し低いことから近時悪性腫瘍の治療分野に重きをなしてきたものである。本例において皮膚腫瘍は顕著に縮小したが, 第 1 回クール後数日を出でずして再発し, また剖検時肉眼的に腫瘍消失を思わせた色素沈着部に腫瘍細胞がなお残存し, 淋巴腺には相当多数に腫瘍細胞がみられる。翻って本例の死因には骨髓の脂肪化, そ

の他肝の彌蔓性脂肪変性ならびに褐色萎縮、心臓の褐色萎縮、多量の胸水及び腫瘍の残存等があげられる。このうち骨髄・肝の変化は MBO の毒性によると思われ、これらの事実と前述の効果とを併せ考慮するとき、MBO の治療範囲の限界を示唆するものがある。

吉田富三 (会長) : 2 日間にわたる第 12 回本癌学会のプログラムの全部を、滞りなく終了いたしました。これは、ひとえに会員諸君の熱心な御協力によるのでありまして、深く感謝いたします。

会期中、癌学会は活気があって面白いというので、会員外で傍聴に来られた方が、少なからずありました。会員諸員の熱心な演説、示説及び科学的良心に基く活気ある討論が、この空気を醸し出したのであります。癌学会の真面目が發揮された点、欣快に堪えません。

戦前まで、癌学会のプログラムのなかに、化学療法に関するものは、ほとんどありませんでした。それが昨年あたりから登場して、今年は、演題の数、討論ともに、一段と活気を加えて来ました。これは、戦後の米国、英国あたりの研究に刺激された点もありましょうが、癌研究者にとって、止むに止まれぬ自然の勢である事も、否定はできません。いずれにしても、わが癌学会の歴史に、一つの新しい頁が書き始められたといえると思います。

しかし、治療に関する研究は、臨床成績と通じて、広く一般社会とも関連しますので、研究室にこもって精密一点張りの実験に慣れた者には、極めて複雑、取りつきにくいものに思われます。かつて、故佐多愛彦先生は、結核治療の研究は、結核学者の生涯のワナであると認められたときいております。癌の化学療法の問題が盛んになるにつれて、思い出される言葉であります。しかし癌の研究も、直接間接に、治療の問題を離れては有り得ないわけで、常に研究者の心底に横たわっている問題であります。漸く興りかけた化学療法の研究に対して、健全な発達を望むこと、まことに切なるものがあります。

このような事情もありまして、今年は例になく臨床家の参加が多かった事も、特筆すべき事実であります。臨床家との結合を固くする事は、本会の年来の願望でありました。そのために、臨床家に好都合の時期を選んで学会を開くことも議論された事がある程であります。すなわちこの方向も、これまた健全に助長して行きたいと願うものであります。

来年の本会は、大島教授会長にて名古屋大学で開かれます。これから一年お互に精進して、来年はさらに一段と光輝ある学会となる事を期待いたします。これをもって閉会と致します。ありがとうございます。

Please Note
The Change of Address:

Cancer Institute

(Japanese Foundation for Cancer Research)

And the Japanese Cancer Association

Nishi-Sugamo, Toshima-ku,

Tokyo, Japan